UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953 N° 205

INFLUENCE DU SEXE ET DE LA THYROÏDE SUR LE CANCER EXPÉRIMENTAL PROVOQUÉ PAR LES HYDROCARBURES

Travail du Laboratoire de Physiologie
de la Faculté de Médecine de Bordeaux

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 29 juillet 1953

PAR

André-Jean MAZER

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
Préparateur du Laboratoire de Physiologie
Certifié de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports
Certifié de médecine aéronautique
Diplômé de médecine tropicale

Né le 24 avril 1930 à Saint-Laurent-de-Cabrerisse (Aude)

Examinateurs de la Thèse (Juges) :

MM. FABRE, Professeur, Président
MAYER, Professeur.
Mlle ROUGIER, Maître de Conférences agrégé
M. FAURE, Maître de Conférences agrégé.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
183, Cours de la Marne

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953 N° 205

INFLUENCE DU SEXE ET DE LA THYROÏDE SUR LE CANCER EXPÉRIMENTAL PROVOQUÉ PAR LES HYDROCARBURES

Travail du Laboratoire de Physiologie
de la Faculté de Médecine de Bordeaux

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 29 juillet 1953

PAR

André-Jean MAZER

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
Préparateur du Laboratoire de Physiologie
Certifié de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports
Certifié de médecine aéronautique
Diplômé de médecine tropicale

Né le 24 avril 1930 à Saint-Laurent-de-Cabrerisse (Aude)

Examinateurs de la Thèse (Juges) :

MM. FABRE, Professeur, Président
MAYER, Professeur.
Mlle ROUGIER, Maître de Conférences agrégé
M. FAURE, Maître de Conférences agrégé.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
183, Cours de la Marne

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPERIE, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX BROUSTET	Pathologie générale et expérimentale	SARIC
		Clinique ophtalmologique.	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSÉ	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique d'accouchements.	RIVIÈRE	Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie	DUFOUR	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Anatomie générale et histologie	MAYER	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JOULIA
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD	Clinique des maladies des voies urinaires.	DARGET
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Chimie	MESNARD	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Matière médicale	GOLSE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Pharmacie	VITTE	Botanique et cryptogamie.	GIRARD
Physiologie	FABRE	Thérapeutique	N...
Clinique médicale des maladies des enfants.	FONTAN		
Zoologie et parasitologie.	SIGALAS		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL	Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	DUBARRY F.-J. TRAISSAC BERGOUIGNAN LENG-LEVY	Ophtalmologie	BESSIERE
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
		Histologie	N...
Chirurgie générale	LAUMONIER CHAVANNAZ	Pédiatrie et puériculture	VERGER
		Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
		Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Obstétrique	MAHON CHASTRUSSE	Odonto-stomatologie	
		Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Accouchements	PÉRY	Chimie biologique	NEUZIL
Puériculture	VERGER	Pathologie chirurgicale	VILLAR
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI COUSTOU	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Anatomie	RIGAUD	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX
Chimie minérale	BABIN	Obstétricie Sociale	MAHON
Cryptogamie	LAUBIE		

Le Secrétaire principal de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

Je dédie ce modeste travail avec tout mon amour filial et mon infinie reconnaissance pour les sacrifices qu'il a fait pour moi.

A MA GRAND-MERE, A MA TANTE

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES CAMARADES ET AMIS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE

A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR BENELLI

Médecin Principal de la Marine
Professeur à l'Ecole de Santé Navale
Professeur agrégé du Service de Santé de la Marine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail et nous a apporté, tout au long de sa réalisation un appui constant sur tous les points : expérimentation, bibliographie, rédaction, avec une bonté dont nous lui sommes profondément reconnaissants.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEYER

Médecin Principal de la Marine
Professeur à l'Ecole de Santé Navale
Spécialiste des Hôpitaux de la Marine

Qui, en effectuant au Laboratoire de l'Ecole de Santé Navale les examens anatomo-pathologiques, n'a jamais hésité à dépenser pour nous son temps et son activité. Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre entier dévouement.

A TOUS CEUX QUI,
DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL
M'ONT PRETE UN AMICAL CONCOURS

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL
DE DEUXIEME CLASSE GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF
DE PREMIERE CLASSE SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A NOS JUGES

Monsieur J. FAURE

Maître de Conférences agrégé

Ex-chargé de Recherches de l'Institut National d'Hygiène

Croix de Guerre 1939-1945

Hommages respectueux.

Mademoiselle G. ROUGIER

Maître de Conférences agrégé de Physiologie

Officier d'Académie

Vous nous avez témoigné beaucoup d'intérêt tout au long de la réalisation de ce travail. Vous nous avez aidé et conseillé dans sa rédaction. Ce travail ne peut être que le faible témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur MAYER

Professeur d'Histologie et d'Embryologie

Officier d'Académie

C'est dans votre enseignement que nous avons puisé le goût de la recherche. Nous voudrions que ce travail soit à la mesure de l'honneur que vous nous faites en examinant cette thèse.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur FABRE

Professeur de Physiologie

Directeur de l'Institut d'Education Physique

Officier de la Légion d'Honneur

Médaille Militaire

Croix de Guerre

Officier de l'Instruction Publique

Mon Cher Maître,

Vous nous avez accueilli dans votre laboratoire et toujours réservé l'accueil le plus simple et le plus bienveillant. Vous avez mis à notre disposition le matériel expérimental et animal dont nous avons eu besoin. En acceptant la présidence de cette thèse, l'honneur que vous nous faites est grand.

Que ce modeste travail soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre admiration.

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

L'importance du facteur endocrinien dans la génèse du cancer ressort de constatations cliniques et expérimentales. LACASSAGNE en a fait une étude approfondie dans la monographie : « *Les cancers produits par les substances chimiques endogènes* ».

Du point de vue clinique, on sait la grande fréquence des cancers du sein et des cancers utérins à cette période de bouleversement endocrinien qu'est la ménopause.

DE GENNES (1949), a relevé la fréquence des cancers du sein chez des femmes présentant des antécédents d'hyperfolliculinie.

La gestation et la lactation ont une influence certaine sur l'évolution des cancers (SMITH, 1937).

Le champ expérimental offert aux chercheurs à partir de ces quelques constatations cliniques était immense et nombreux sont les travaux effectués à ce sujet. La première et sûrement la mieux étudiée des tumeurs dans ses rapports avec les glandes endocrines a été le carcinome mammaire spontané de la souris.

Nous laisserons volontairement de côté les facteurs qui ont certes, une importance non négligeable, tels que le facteur viral et le facteur héréditaire, pour étudier le terrain endocrinien qui conditionne l'apparition de cette tumeur.

La première donnée expérimentale fut fournie, à notre connaissance, par LATHROP et LOEB (1916). Chez des souris femelles provenant d'une lignée où le carcinome mammaire se manifestait dans 60 à 70 p. cent des cas, ces auteurs pratiquèrent l'ovariec-

tomie à différents âges. Intervenant à moins de 6 mois, l'opération abaissait le taux des cancers à 9 p. cent.

Les publications ultérieures de Loeb (1917), de Cori (1927), confirmèrent ces résultats.

Murray (1927), réussit, par l'implantation d'ovaires, à faire apparaître plusieurs cas de carcinome de la mamelle chez des mâles castrés.

En 1932, Lacassagne, utilisant les nouvelles hormones œstrogènes chimiquement définies, vit que leur injection régulière et répétée produit le développement de la mamelle chez le mâle, et permet l'apparition du carcinome dans les lignées prédisposées, dans les mêmes conditions que chez les femelles.

Il fournissait par là et pour la première fois la démonstration expérimentale éclatante de l'intervention d'une substance chimique endogène dans la génèse du cancer.

A partir de 1935, une série de publications ont apporté confirmation du rôle joué par les hormones œstrogènes dans la pathogénie du cancer de la mamelle.

Bonser (1935), Burrows (1935), Deanesly (1937) reprennent l'expérience de Laccassagne et obtiennent les mêmes résultats.

Geschickter (1939), Noble et Collip (1940), Chamorro (1943) utilisent des rats, animaux donnant rarement des tumeurs malignes spontanées, et obtiennent jusqu'à 100 p. cent de cancers de la mamelle, autant chez les mâles que chez les femelles.

L'utilisation des œstrogènes de synthèse, n'ayant avec la Folliculine aucune parenté chimique et possédant expérimentalement le même pouvoir, permit d'affirmer que « le facteur actif est l'action œstrogène elle-même et non la constitution moléculaire » (Dodds, 1948).

Lorsque le rôle de l'Œstrone dans la pathogénie du cancer fut expérimentalement établi, Laccassagne (1937, 1939), envisagea l'emploi d'une hormone antagoniste de la Folliculine dans la

prophylaxie de cette tumeur. De ses travaux, de ceux de Nathanson et Andervont (1939), d'Heiman (1945), on peut conclure que, si la Testostérone n'a aucune action sur le cancer déjà développé, elle diminue, par contre, considérablement le taux des tumeurs lorsqu'elle est administrée dès le jeune âge à des souris femelles prédisposées.

A l'occasion des recherches rapportées précédemment, l'attention des expérimentateurs fut attirée par diverses manifestations anormales qui apparaissaient à la suite d'administration prolongée (pendant des mois) de fortes doses d'œstrogènes. Parmi ces manifestations, plusieurs appartiennent au domaine des tumeurs.

C'est ainsi que Laccassagne (1936) chez la souris, Mac Euen et Selye (1936) chez le rat, constatèrent l'apparition de tumeurs bénignes de l'utérus.

Des épithéliomas du col utérin chez des souris traitées par les œstrogènes furent découvertes par Laccassagne (1935), Loeb et Burns (1936), Gardner (1938), etc...

Gardner, Smith, Allen et Strong (1936), obtinrent des sarcomes fuso-cellulaires au point d'injection de l'œstrogène.

Des ostéosarcomes, des sarcomes lymphoïdes et, chez le mâle, des tumeurs de la vessie, de la prostate, du testicule, apparurent après traitement par les œstrogènes.

La production de véritables tumeurs de la pré-hypophyse chez des soumis soumises à de fortes doses d'Œstrone fut d'abord signalée par Cramer et Horning (1936) et confirmée chez le rat par Mac Euen et Selye (1936).

De toutes ces expériences, on peut retenir le rôle cancérigène d'une hormone, la Folliculine, administrée, il est vrai, à des doses considérables.

En dehors de l'hormone ovarienne, l'expérimentation a porté sur d'autres principes hormonaux et notamment sur la Somatostimuline. Celle-ci, en effet, qui joue un grand rôle dans la

croissance des tissus normaux, pouvait intervenir dans la cancérigénèse.

Moon, Evans, Simpson et Li (1950), injectant de la Somatostimuline purifiée à des rats par voie intrapéritonéale, ont vu les médullo-surrénales devenir hyperplasiques, et ceci même chez des animaux hypophysectomisés. L'hormone agirait donc de façon directe. Ils ont également vu se développer des lymphosarcomes au niveau du poumon.

Mais, dans toutes ces expériences, qu'il s'agisse de la Folliculine ou de la Somatostimuline, les doses employées sont énormes et sans rapport avec les sécrétions normales d'un organisme.

Beaucoup plus « physiologiques » paraissent les tumeurs se développant sous l'influence des hormones propres de l'animal. Il s'agit des tumeurs qui se développent dans les glandes endocrines à la suite d'un simple acte chirurgical ou thérapeutique, pour lesquelles aucune étiologie exogène n'est soutenable et dont la seule cause est un dérèglement hormonal.

Nous citerons d'abord les tumeurs de la glande thyroïde après traitement prolongé par les antithyroïdiens, sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement.

Biskind et Biskind (1944), implantant un ovaire de rate adulte castrée dans son tissu splénique notent l'apparition constante de modifications, soit bénignes, soit malignes, au niveau du greffon. Les auteurs interprètent les résultats constatés comme la conséquence d'une hypersécrétion de gonadotrophines hypophysaires, provoquée par le défaut d'hormone sexuelle détruite par le foie aussitôt que produite. Les auteurs ont récemment (1948) confirmé cette hypothèse en reproduisant cette expérience sur des rats hypophysectomisés. Dans ces conditions, l'ovaire ne subit pas de croissance anormale, mais, celle-ci se manifeste si on injecte de l'hormone gonadotrope ou du sérum de jument gravide.

Wolley, Fekete et Little rapportent en 1939 que la castra-

tion, vingt-quatre heures après la naissance de souris femelles, entraîne, environ un an après, l'apparition chez tous les animaux d'une hypertrophie nodulaire de la cortico-surrénale, et, chez bon nombre d'entre eux, l'apparition d'un carcinome de ces glandes. Ces résultats furent confirmés par GARDNER (1941).

Ce même phénomène s'observe chez les mâles castrés dans les trois premiers jours après la naissance.

Les expérimentateurs invoquent comme hypothèse pathogénique, la production d'un excès d'hormone hypophysaire consécutive à la castration.

Il faut remarquer, à ce propos, l'influence opposée du dérèglement hormonal induit par la castration qui, d'une part, prévient le carcinome mammaire spontané, et d'autre part, provoque le cancer de la cortico-surrénale. Dans les deux cas, le déséquilibre endocrinien relève de la même cause, mais les effets sont différents selon l'organe effecteur envisagé.

Ces notions de terrain endocrinien ont trouvé confirmation dans les applications thérapeutiques. L'administration d'œstrogènes dans le cancer de la prostate, de testostérone dans le cancer mammaire de la femme jeune, d'œstrogènes chez la femme âgée, ont donné des résultats encourageants. Plus récemment encore, PERRAULT et LE BEAU (1952) signalent l'excellent résultat thérapeutique obtenu dans un cas de cancer du sein par hypophysectomie totale.

C'est dans le cadre de l'influence des glandes endocrines sur le cancer que nous avons entrepris ce travail sur le rôle de la thyroïde. SABRAZÈS, BIDEAU et BENELLI ont signalé, en 1936, des modifications de cette glande chez des animaux traités par les cancérigènes. Cette étude paraissait donc intéressante.

Au cours de ces expériences sur les rapports de la fonction thyroïdienne et du cancer provoqué, nous avons été amenés à attribuer une importance particulière au sexe de l'animal. Notre étude comportera donc deux parties :

Influence du sexe sur les cancers provoqués.

Rapports réciproques de la thyroïde et des cancers provoqués.

Nous exposerons d'abord les travaux publiés à ce jour dont nous avons pu prendre connaissance, ensuite notre expérimentation personnelle ; enfin nous discuterons les résultats et en tirerons les conclusions.

INFLUENCE DES FACTEURS SEXUELS SUR LES CANCERS PROVOQUES

Nous envisagerons séparemment le cancer greffé et le cancer provoqué par les substances chimiques cancérigènes.

Action de la castration sur le cancer greffé

D'après Erlich, la virulence d'une greffe est facteur de :

son pouvoir de prise,

son pouvoir de croissance.

Il sera donc difficile de comparer les résultats obtenus avec les diverses tumeurs, car ces deux facteurs ne sont pas parallèles pour une même tumeur et, en outre, sont variables d'une tumeur à l'autre.

Graf (1909) castre 58 souris mâles et 60 femelles, puis leur greffe des cancers provenant de souches donnant normalement 100 p. cent de prises. Il n'observe aucune différence avec les témoins mais ne donne pas de résultats détaillés.

Joannovics (1916), par contre, constate que le nombre de prises diminue chez les animaux castrés et que le temps de prise est plus long que chez les témoins.

Almagia (1931), opérant avec une tumeur à croissance lente et à faible pouvoir d'inoculation constate également que la castration diminue le taux de prises (20 p. cent contre 84 p. cent chez les témoins).

Rhodenburg, Bullock et Johnston (1911) trouvent que le temps de prise est plus court chez les animaux castrés.

Les auteurs précédents ne notent pas le sexe des animaux en expérience, aussi, nous attacherons-nous davantage aux expériences portant sur des animaux dont le sexe est spécifié. Nous envisagerons successivement le pouvoir de prise et le pouvoir de croissance de la greffe tumorale dans chacun des sexes, après castration.

Chez la femelle, Yano (1933) constate que la castration augmente la sensibilité au cancer greffé (6 animaux en expérience).

Par contre Priban (1933), note que l'ovariectomie diminue le taux de prise. Cette diminution est variable suivant les délais entre castration et greffe. Si la greffe est faite entre les 30e et 45e jours après la castration, elle est forte. Avant et après ces limites, elle est nettement moins marquée.

Quant au pouvoir de croissance de la tumeur greffée à des souris femelles castrées, Priban d'une part, Harde, Henri et Batier (1934) de l'autre, ne notent aucune différence avec les témoins.

Plus récemment, Funck et Tomashefsky (1951) trouvent que l'ovariectomie retarde la croissance d'une tumeur greffée au rat. Ce retard est d'autant plus marqué que l'implantation est plus précoce après l'ovariectomie. Après 19 jours, les différences n'existent plus.

Chez le mâle castré, les résultats ne sont pas plus concordants.

Pour Sweet, Corson, White et Saxon (1915), comme pour Wagner (1932), la castration augmenterait considérablement le taux de prise des greffes cancéreuses chez les mâles.

Par contre, Hilario (1915), Loeper et Turpin (1925), Assailly (1934), Funk (1951) ne notent aucun effet important de la castration sur le pourcentage de prise des greffes.

Enfin pour PRIBAN (1933), la castration 30 jours avant la greffe dimnuerait le taux de prise.

Pour ce qui est du pouvoir de croissance du greffon, THEILHABER (1927), PRIBAN, notent une inhibition du développement alors qu'au contraire, LOEPER et TURPIN ont constaté une évolution plus rapide chez les rats et souris castrés.

Il est difficile de tirer une conclusion de tous ces travaux contradictoires. Il paraît logique d'écarter les travaux faits sur des lots d'animaux hétérogènes du point de vue sexuel.

Les auteurs n'ont pas, semble-t-il, assez tenu compte dans les expériences du délai entre ablation des glandes et greffe.

STRONG (1924), comme PRIBAN avait pensé concilier des opinions aussi opposées en faisant intervenir ce facteur délai : Pour STRONG entre le 5^{e} et le 10^{e} jour qui suivent la castration, les animaux mâles ou femelles sont très résistants à la prise de la greffe ; entre le 10^{e} et le 16^{e} ils le sont beaucoup moins ; avant le 5^{e} et après le 16^{e}, ils ne le sont plus du tout.

Ces chiffres sont différents de ceux que donne PRIBAN, mais nous permettent de soupçonner un facteur délai comme cause des différences de résultats.

L'état antérieur des animaux est également important. Il est évident que la castration avant la puberté est difficilement comparable à la castration après la puberté. C'est ce qu'ont montré MURPHY et STURM (1934). La castration avant la puberté augmente considérablement la résistance des animaux à la greffe des tumeurs.

En définitive, il est difficile de se faire une idée précise sur l'influence que peut avoir la castration sur le cancer greffé. Même en considérant les remarques précédentes, les résultats ne sont pas identiques.

Action de l'administration d'hormones sexuelles sur le cancer de greffe

La Folliculine, selon Bischoff et Maxwell (1930) n'agit ni sur le taux de prise, ni sur l'évolution des tumeurs greffées au rat.

Siugura et Benedict (1933), Ludford et Dmochowski (1947) sur des rats et des souris confirment cette conclusion. Le sexe des animaux en expérience n'est pas indiqué.

Harde, Henri et Battier (1934) constituent une série de 12 souris (6 mâles et 6 femelles) qu'ils greffent avec le carcinome 63. L'administration de Folliculine ne donne aucune différence appréciable avec une série témoin.

Pour Carranza (1923), par contre, l'extrait ovarien retarde le développement du sarcome chez la rate.

Shapiro (1952) confirme cet effet freinateur ; les doses employées par cet auteur semblent cependant à la limite de la toxicité puisqu'il constate une forte baisse du poids corporel des souris en expérience.

Chez le mâle, l'administration de Folliculine retarde, d'après Fellner (1931), Shapiro, la croissance de la tumeur greffée.

Mais si pour Harde (1933), cette hormone n'a aucun effet, pour Assailly (1934), elle augmenterait le taux de prise chez le rat entier (5 en expérience) sans accélérer l'évolution des tumeurs. Par contre, chez le rat castré (9 en expérience), non seulement elle diminue le taux de prises, mais elle freine l'évolution des tumeurs.

La Testostérone ou les extraits de testicule, auraient pour Elsner (1926), pour Engel (1935), une action inhibitrice sur la croissance des tumeurs greffées.

Duran-Reynals trouve successivement que les extraits de testicule de rats, lapins... inhibent le développement de l'épithélioma transplantable du lapin (1931), n'ont aucun effet sur les tumeurs

greffées aux poules (Sturm et Duran-Reynals, 1932), et finalement accélèrent la croissance des tumeurs de Rous chez la poule (Duran-Reynals et Claude, 1934).

Hoffmann, Parker et Walker (1931) avaient trouvé que l'extrait de testicule de lapin stimule la croissance de cette tumeur, mais ils n'avaient obtenu aucun effet avec le testicule de coq.

Pour Bruda (1931), par contre, les extraits testiculaires inhiberaient le développement du cancer greffé chez la souris femelle.

Enfin, Shapiro (1952), employant la Testostérone, ne constate aucun effet sur la croissance des tumeurs, autant chez le mâle que chez la femelle.

Donc, en ce qui concerne l'administration d'hormones, les résultats sont également contradictoires. Encore plus que la castration, les effets d'une hormone ne sont pas comparables dans les deux sexes.

Il existe de nombreux facteurs qui agissent sûrement et mis à part les facteurs individuels, il y a une question de délai entre la greffe et l'administration d'hormones, une question de doses et pour les extraits une question de richesse en principes actifs.

« La seule opinion qu'on puisse tirer des résultats contradictoires précédents, comme le dit Laccassagne à propos de l'hypophysectomie, est une confirmation de la notion que le cancer de greffe ne constitue pas un matériel convenable pour ce genre de recherches ».

Depuis l'avènement des composés chimiques cancérigènes, qui, tant par la dose minima active que par la structure moléculaire, s'apparentent aux hormones sexuelles, bon nombre d'auteurs se sont attachés à déterminer s'il existait des interrelations entre ces substances ou les tumeurs qu'elles provoquent, et le terrain endocrinien

Action de la castration sur les cancers chimiques

Pour Karnicki (1931), la castration aurait un effet accélérateur sur l'apparition du cancer.

Pour Parodi, Giuffrida (1939), elle n'aurait aucun effet ni sur l'apparition ni sur l'évolution des tumeurs provoquées par le Benzopyrène.

Pour Dentici, par contre, elle aurait un effet retardant.

Ces auteurs n'indiquent pas le sexe des animaux en expérience.

Tavarais et Morais (1937), expérimentent sur deux séries de 25 lapines. Ils leur badigeonnent les oreilles au goudron. Dans le lot qu'ils ont ovariectomisé apparaissent trois tumeurs sur 15 lapines survivantes contre 5 sur 14 dans le lot témoin, les tumeurs de ces dernières ayant un temps de latence plus court.

La castration aurait donc pour eux, un léger effet retardant, « effet ni constant, ni régulier, ni suffisamment intense dans quelques cas pour l'emporter sur la tendance réactionnelle particulière des animaux en expérience ».

Chez la souris mâle, toujours avec du goudron, Maisin, Desmedt et Jacqmin (1926) trouvent que si la castration n'augmente pas le taux des cancers (100 p. cent dans les deux cas), elle diminue fortement la période précancéreuse et augmente le pouvoir métastasiant de la tumeur.

Ces résultats confirment ceux obtenus par Loeper et Turpin (1925), qui avaient noté, en plus, une évolution plus rapide vers l'ulcération.

Chez les mâles, Jacqmin (1929) trouve que la castration pratiquée avant, après la puberté ou même pendant la période des badigeonnages au goudron favorise l'apparition et la malignité des tumeurs par rapport à un lot de femelles témoins.

Mais, chez des rats mâles, Smith, Wells et D'Amour (1942) ne confirment pas ces conclusions. Pour eux, la castration n'exer-

ce aucun effet sur le temps d'apparition des tumeurs provoquées par le Benzopyrène (10 rats seulement en expérience).

De ces travaux, il paraît difficile de tirer une conclusion sur l'influence de la castration dans le cancer provoqué par les composés chimiques cancérigènes.

Action de l'administration d'hormones sur le cancer chimique

Les « succès » obtenus par Laccassagne sur le carcinome mammaire spontané de la souris, après traitement par les œstrogènes, ont provoqué une foule de travaux tendant à généraliser cette observation aux tumeurs induites par les cancérigènes.

Avec le goudron, Schokaert (1935) avait signalé une apparition plus précoce des tumeurs de la peau chez les souris recevant en outre des injections de Folliculine. Avec Van Damme (1937), il retrouve le même phénomène en utilisant des applications de Benzopyrène et des injections d'Œstradiol. Cette différence était d'ailleurs faible (10 à 12 jours).

Cette légère action stimulante ne fut pas retrouvée dans les expériences réalisées avec du Stilbœstrol (Schokaert et Goris, 1941).

Gilmour (1937) constata l'effet accélérateur de l'Œstrone appliquée sur la peau du flanc, sur les délais d'apparition des tumeurs chez des souris recevant du Benzopyrène sur la nuque.

Cailleau et Juster (1934), Giuffrida (1939), Paleta et Max (1942) confirmèrent ces résultats.

Horning (1947) essaye de produire la transformation cancéreuse de fragments de poumon, transplantés après avoir été imprégnés de Méthylcholanthrène. Alors qu'il s'était formé 5 fois sur 36 un épithélioma bronchique en cas d'imprégnation par le cancérigène seul, la cancérisation se fit dans 25 cas sur 36 par adjonction de Stilbœstrol au Méthylcholanthrène.

Mais ces expériences, dont les résultats sont apparemment concordants, à savoir que les œstrogènes accélèreraient l'apparition du cancer provoqué, n'ont pas été confirmées par tous les auteurs.

Perry et Gintzon (1937), refaisant l'expérience de Gilmour ne trouvent pas de différences significatives par rapport aux témoins.

Delattre, Du Peage et Bellanger (1937) expérimentant sur 150 souris mâles pour la plupart, trouvent que la Folliculine (2.500 à 5.000 u) administrée avant, pendant ou après l'application du Benzopyrène n'a d'influence ni sur le temps de latence ni sur la nature et le volume des tumeurs.

Par l'injection de Méthylcholanthrène et traitement par les œstrogènes, la production de sarcomes n'a pas été sensiblement augmentée dans les expériences de Segaloff (1942), de Greenblatt et Kupperman (1947), de Galleti (1947).

Quant à Smith, Wells et D'Amour (1942), expérimentant sur 10 rats, ils signalent une légère augmentation du temps de latence de l'ordre d'une dizaine de jours.

Ces quelques expériences indiquent simplement « qu'il n'est pas prouvé que les œstrogènes modifient l'activité des hydrocarbures cancérigènes. Il paraît difficile de ramener leur rôle dans la production de tumeurs, à l'exaltation du pouvoir cancérigène qu'ils pourraient conférer à une autre substance peu active, masquée et encore inconnue. » (Laccassagne, 1950).

Comme corollaire à ces recherches, la question se posait de savoir si l'hormone mâle réputée antagoniste de la Folliculine, avait une action sur le cancer provoqué.

Flacks et Ber (1938) utilisent deux lots de 59 souris (24 mâles et 35 femelles) qui reçoivent des applications cutanées de Benzopyrène. La Testostérone administrée à un des lots ralentit nettement l'apparition des tumeurs, et ceci, d'autant plus que les doses sont plus fortes.

Ces mêmes auteurs (1939) confirment ces résultats avec le Méthylcholanthrène.

On peut leur reprocher d'avoir présenté des résultats globaux, alors que les lots étaient hétérogènes du point de vue sexuel, car en admettant que la Testostérone ait une action sur l'apparition des tumeurs, il est vraisemblable que cette action n'est pas identique dans les deux sexes.

Maisin, Pourbaix et Rijckaert (1939) emploient trois lots de 100 souris comprenant autant de mâles que de femelles. Ces animaux reçoivent des applications cutanées de Benzopyrène. L'administration de Testostérone ne provoque aucune différence entre le nombre de tumeurs chez le mâle et chez la femelle. L'hormone, à des doses bien inférieures à celles employées par Flacks et Ber, n'a pas une action inhibitrice nette.

Giuffrida (1939) administre de la Testostérone à deux lots de 10 rats dont il n'indique pas le sexe : les uns entiers, les autres castrés. L'hormone est employée, à la dose de 1 mg. sous-cutané pour chaque animal à jour passé, ce qui entraîne une forte mortalité. Sur le peu d'animaux qui ont survécu, il note un effet accélérateur, aussi marqué chez les rats entiers que chez les rats castrés.

Cracium (1932) pratiquant des greffes affrontées (Sarcome de Jensen du rat et testicule) note que ce dernier exerce une action positive sur la croissance de la tumeur.

Quant à Smith, Wells et D'Amour (1942), sur 20 rats mâles traités par le Benzopyrène sous-cutané, ils n'obtiennent aucune différence sur la date d'apparition des tumeurs après administration de Testostérone, quoique les doses qu'ils emploient soient très peu différentes de celles employées par Flacks et Ber.

Paschkiss, Cantarow et Stasney (1948), ont trouvé que la Testostérone avait un effet cocancérigène sur le cancer du foie induit par le 2 Acétaminofluorène, cet effet cocancérigène étant

accompagné d'une diminution de l'effet androgène, apprécié par le poids des vésicules séminales.

En résumé, on retrouve ici des résultats aussi contradictoires que ceux qui ont été publiés sur l'action de la castration. Aux facteurs qui pourraient intervenir dans le cancer greffé et que nous avons déjà cités : facteur dose, facteur délai, facteur individuel, il convient d'ajouter un facteur lié à la nature du cancérigène, à la dose employée, au mode et à la voie d'administration.

Mais les auteurs n'ont étudié là que l'influence d'un déséquilibre endocrinien pathologique sur le cancer provoqué. Il semblait avéré que, puisque, quel que soit le sexe, le taux des tumeurs obtenues était de 100 p. cent, le sexe ne jouait aucun rôle dans l'apparition des tumeurs. L'obligation dans laquelle est un tissu où est injecté le cancérigène, de développer une tumeur semblait, par son impérativité, échapper à tout contrôle physiologique.

Jacqmin, dans une expérience déjà citée, compare l'apparition des tumeurs après applications cutanées de goudron, chez des mâles et chez des femelles témoins « étant donné qu'il n'y a pas de différence dans le comportement vis-à-vis du cancer du goudron chez les mâles et chez les femelles ». L'auteur ne fournit à l'appui de cette assertion aucune référence et, de fait, nous n'avons retrouvé dans la littérature, aucune publication portant sur une étude systématique de la cancérigénèse en fonction du sexe.

Cependant, en 1952, Strong publiait un article dont nous n'avons eu connaissance que ces jours derniers. Etudiant l'influence de Méthylcholanthrène sur la génétique de 15 lignées de souris consanguines, il constate sur 3.374 animaux que l'apparition des tumeurs est plus tardive chez les femelles que chez les mâles. Les animaux de chaque sexe qu'il emploie sont vierges, mâles et femelles étant séparés avant la puberté.

RAPPORTS RECIPROQUES DE LA THYROIDE ET DU CANCER PROVOQUE

Nous diviserons notre exposé en deux parties :

Action du cancer sur la thyroïde,

Action de la fonction thyroïdienne sur le cancer.

Dans chaque partie, nous exposerons les constatations ayant trait au cancer spontané (clinique et expérimental), au cancer greffé et enfin aux cancers provoqués.

Action du cancer sur la thyroïde

Girard, le premier, nota qu'en Suisse la mortalité du fait du cancer était élevée, les goîtreux fournissant deux fois plus de cancéreux que les non-goîtreux.

Ces recherches statistiques furent confirmées par Boyard, Heinrich, Huntziker.

Reding (1939), partant de ces notions bien établies, nota les modifications thyroïdiennes perceptibles à la palpation chez des cancéreux et trouva fréquemment chez eux des anomalies. Chose curieuse, elles étaient plus fréquentes encore chez les consanguins de cancéreux. Etudiant également la nature histologique de ces altérations thyroïdiennes, il décrit une forte dilatation des acini par de la colloïde, une sclérose interstitielle et une atrophie de l'épithélium.

Hishimoto, Krachennikoff avaient déjà noté de telles modifications histologiques.

Merlin (1943), dans sa thèse, faisant état de 14 examens de corps thyroïdes chez des cancéreux, observe également des réactions scléreuses et des nodules à épithélium involutif.

Reding testa ensuite un nombre important de cancéreux du point de vue thyroïdien : métabolisme basal, quotient respiratoire à jeûn, hyperglycémie provoquée montrent un taux voisin de la

normale avec tendance à l'abaissement en cas de modifications thyroïdiennes. Une sensibilité à l'insuline exagérée, une prédominance vagotonique, une augmentation du taux de fibrinogène sanguin lui permettent de rapprocher physiologiquement les cancéreux des hypothyroïdiens.

Donc, du point de vue statistique, histologique et physiologique on peut admettre que la glande thyroïde des cancéreux est en hypofonctionnement, sous la réserve cependant que le cancéreux est le plus souvent un individu âgé. On sait que, physiologiquement, les réactions scléreuses thyroïdiennes sont la règle après un certain âge.

Chez les animaux, Mercier et Gosselin (1934 a), ont étudié la thyroïde dans une lignée de souris cancéreuses. La tumeur héréditaire est un lymphosarcome, apparaissant chez les femelles entre quatre et neuf mois. Les thyroïdes des souris porteuses de tumeurs présentent histologiquement des vésicules petites avec une lumière réduite et un épithélium haut à cytoplasma clair. Dans la plupart des vésicules la colloïde est peu abondante et très faiblement éosinophile, alors que les glandes des souris, de même race et de même âge, non porteuses de tumeurs, paraissent normales.

Quant aux thyroïdes de souris âgées de 17 mois et considérées comme réfractaires, parce que n'ayant pas encore développé de tumeurs, elles sont apparemment de structure normale, quoique, dans deux cas, ils notent l'hypertrophie considérable d'un des lobes de la glande.

Ces mêmes auteurs, dans un cas d'épithélioma dendritique de la mamelle chez la souris trouvent également une image d'hyperactivité (1934 b).

Huter (1949), chez des rates porteuses d'un cancer mammaire spontané, trouve des thyroïdes doublées de volume, et histologiquement une hyperplasie épithéliale très marquée (Nous ferons plus loin des réserves sur cette expérience).

Il semble donc, d'après ces publications, que la thyroïde d'animal cancéreux est en état d'hyperactivité.

Il est difficile de rapprocher ces résultats des faits constatés en pathologie humaine. Existe-t-il vraiment une différence entre les réactions de la thyroïde chez l'homme et chez les rongeurs ou intervient-il un autre facteur tel qu'une mauvaise interprétation histologique liée à une mauvaise connaissance des modifications physiologiques de la thyroïde chez les souris, ou bien est-ce une époque différente dans l'évolution de la tumeur ? Il est vraisemblable qu'il existe dans la thyroïde des souris, comme dans celle des cobayes (Aron) des alternances fonctionnelles, l'interprétation histologique variant selon la zone examinée.

Le cancer greffé a servi de champ d'expérimentation à plusieurs auteurs.

Mercier et Gosselin (1934 c) implantant un lymphosarcome à des souris ne notent pas de modifications histologiques au niveau de la thyroïde de ces animaux.

Dargent, Viallier et Guinet (1951), trouvent une thyroïde normale chez les rats porteurs de tumeurs greffées.

Nishida (1935) greffe le sarcome de Koto à des lapins et, 10, 20, 40 jours après la greffe, voit au niveau des thyroïdes de ces animaux des vésicules dilatées contenant une colloïde fortement chromophile, un épithélium plat avec de nombreuses images dégénératives.

Il existe donc une divergence de résultats entre ces auteurs. Mais ces dernières années, les procédés modernes d'exploration de la fonction thyroïdienne au moyen de l'Iode radioactif ont permis de s'adresser non plus à un examen histologique d'interprétation toujours délicate, mais bien à la capacité fonctionnelle de la glande.

Scott, Bostick et Shimkin (1949) injectent de l'I^{131} à des lapins et à des rats. 24 à 36 heures après, ils prélèvent la thyroïde

de ces animaux et en extrayent la thyroglobuline. Ils injectent ensuite cette thyroglobuline marquée à des animaux (souris et rats) porteurs de tumeurs greffées. Ils trouvent que chez les cancéreux, la fixation d'I^{131} est inférieure de 30 à 60 p. cent à celle observée chez les témoins.

Stevens, Meinkin (1949 a) injectent de l'Iodure de sodium dont l'Iode est marqué à des soumis porteuses ou non de tumeur n° 15091. 206 souris sont ainsi traitées et tuées 24 heures après l'injection. Les quantités d'Iode radioactif dans les thyroïdes de souris porteuses de tumeurs sont plus faibles que chez les témoins.

Stevens (1949 b) reprend cette étude avec des rats porteurs ou non de la tumeur de Walker, n° 256. Dans la majorité des cas, les rats cancéreux ont au bout de cinq jours une plus faible concentration en I^{131} au niveau de leur thyroïde que les rats témoins, la concentration étant plus forte chez les cancéreux avant le 5e jour.

Ainsi, cette exploration fonctionnelle par l'Iode marqué qui, du point de vue théorique, permettait les plus grands espoirs, donne, en pratique, des résultats variables suivant les auteurs. Si tous trouvent une diminution dans la concentration chez les animaux cancéreux, le moment où cette baisse apparaît change suivant les travaux.

Ces différences sont probablement liées à la dose d'I^{131} injectée et au délai séparant la greffe de l'injection.

Quoi qu'il en soit, au bout d'un certain temps, la capacité fonctionnelle de la thyroïde paraît diminuée chez les animaux porteurs de tumeurs.

Sur les cancers provoqués par les substances chimiques, grande aussi est la diversité d'opinion en ce qui concerne l'étude de la fonction thyroïdienne.

Pour la clarté de l'exposé, il convient de distinguer un premier stade précancéreux (pendant lequel le cancérigène agit sans donner de modifications anatomo-pathologiques et vraisemblablement

par ses propriétés pharmacodynamiques propres), d'un deuxième stade (le stade cancéreux proprement dit), pendant lequel la tumeur induite se développe. Dans les expériences qui le permettent, du fait d'un exposé détaillé, nous adopterons ce plan.

Sabrazès, Bideau et Benelli (1936) avaient incidemment noté un état d'adénomatose très prononcée de la glande thyroïde chez un rat et une souris traités par le Benzopyrène et ne présentant pas encore de tumeur.

On peut en rapprocher l'observation de Remond, Sendrail et Lassalle (1925), mesurant le métabolisme basal de huit lapins badigeonnés au goudron. Dans le stade précancéreux, la dépense de fond est accrue.

Babès (1930), injectant du goudron au lapin note une atrophie thymique et une atrophie moins marquée de la thyroïde. Il existerait un parallélisme entre le degré d'atrophie de ces deux organes.

Par contre, Larionow (1932), utilisant du goudron, décrit un aplatissement de l'épithélium thyroïdien avec atrophie thymique.

Quelques années plus tard (1940), avec du Benzopyrène, ce même auteur ne retrouve pas ces réactions d'hypofonctionnement dans le stade précancéreux, la glande lui paraissant dans ce cas-là histologiquement normale.

Il paraît donc difficile de se faire une opinion puisqu'aussi bien on note une hyper, une hypo, ou une euthyroïdie.

Dans le stade cancéreux proprement dit, par contre, il semble que les résultats soient plus concordants.

Larionow (1932) (1940), avec du goudron comme avec du Benzopyrène constate un aplatissement de l'épithélium thyroïdien.

Remond, Sendrail et Lassalle (1925) notent chez les lapins badigeonnés au goudron, que la dépense de fond diminue à mesure qu'apparaît et évolue la malignité. La baisse moyenne est de 23 p. cent. Dans un cas où le néoplasme a régressé, la

dépense de fond est remontée. Pendant les expériences qui ont duré sept mois, le poids des animaux a peu varié. Ce n'est donc pas la dénutrition qui a entraîné une telle réduction du métabolisme basal.

Yoshida (1937), injecte de l'O-Amido-azo-toluol au rat et au cobaye. Il note des manifestations régressives dans les vésicules thyroïdiennes avec appauvrissement en colloïde, modification de l'épithélium vésiculaire qui affecte d'abord le type cubique puis évolue vers le type endothélioïde pour devenir un véritable endothélium.

Sai (1939) arrive à la même conclusion, après injection de virus de Shope chez des animaux préparés par l'O Amido-azo-toluol.

Nous nous attacherons plus longuement à l'expérience d'Huter (1949). Cet auteur injecte 10 mg. de Benzopyrène en une fois à 15 rats albinos. Le solvant utilisé est l'huile d'olive. 4 rats seulement présentent des tumeurs vers les 12e à 16e semaines. Les animaux sont sacrifiés alors qu'ils présentent des tumeurs atteignant la taille d'une noix. Comme pour les rats porteurs de cancers mammaires spontanés, les thyroïdes de ces animaux sont doublées de volume et, de plus, il existe une proportionnalité directe entre le poids de la glande et le poids de la tumeur.

Au point de vue histologique il note de grandes vésicules contenant des restes de colloïde, un épithélium haut dont les cellules souvent desquamées, contiennent des granulations pycnotiques, ceci à des degrés différents.

Il signale, de plus, l'existence chez ces animaux d'une carence en vitamine A, se traduisant par de la xérophtalmie, des affections des glandes salivaires. De fait, le compte rendu anatomopathologique qu'il donne de la glande d'un rat témoin, présente de nombreuses analogies avec les modifcations déjà décrites.

Ces mêmes modifications (volume fortement augmenté, hyperplasie épithéliale) ont été décrites (Uotila (1937), Schulze et

Hundhausen (1939), Schulze (1942), au niveau des thyroïdes de rats en état d'hypovitaminose A.

Ces constatations semblent suffisantes pour rejeter cette expérience et pour conclure que, dans le cas du cancer provoqué par les substances chimiques, lorsque la tumeur se développe, la thyroïde se met progressivement au repos.

Nous avons vu que, dans le cadre de l'action du cancer sur la glande thyroïde, l'accord des auteurs est loin d'être complet. Les réserves concernant la valeur de l'interprétation histologique ont été faites en cours d'exposé.

Des explorations à l'Iode radioactif n'ont pas à notre connaissance, été pratiquées en clinique humaine sur des cancéreux, en dehors, bien entendu, du cancer thyroïdien.

Cependant, il semble possible d'affirmer, avec la majorité des auteurs, qu'à la période de cancer confirmé la glande thyroïde soit en hypofonctionnement.

Action de la fonction thyroïdienne sur le cancer

Nous envisagerons successivement les états d'hyperthyroïdie provoqués par la thyroxine, les états d'hypothyroïdie tels que la thyroïdectomie, et l'action des substances à potentialité thyroïdienne (Antithyroïdiens, Lugol et Thyréostimuline).

Action de la thyroxine sur le cancer

Lerman, Boston (1944) rapportent, dans une statistique, que si sur 150 myxoedémateux, ils ont trouvé 6 cancéreux, sur 1.300 basedowiens, il n'y en avait que 7 dont 2 malades atteintes de tératomes de l'ovaire après avoir été thyroïdectomisées. Ils se montrent prudents dans l'interprétation, attribuant le taux supérieur chez les myxoedémateux, à une moyenne d'âge plus élevée.

Dargent et Guinet (1946) publient quatre observations où, sur des poussées goîtreuses bénignes, sont venus se greffer des cancers hétérogènes graves. Il s'agit de goîtres colloïdes banaux dont

l'exérèse précède, dans les quatre cas, l'apparition ou la recrudescence d'un cancer.

Stoger (1948), se basant sur des faits comparables, propose même sous le titre de prophylaxie générale anticancéreuse, la prise de petites doses d'hormones thyroïdiennes.

Chez les souris, Mercier et Gosselin (1935) qui avaient trouvé des thyroïdes hyperactives chez les animaux non porteurs de tumeurs dans une lignée lymphosarcomateuse, essayent en injectant préventivement de la Thyroxine de diminuer le taux des tumeurs. Ils injectent à 21 souris femelles 1/3 de cm^3 de Thyroxine Roche par voie intrapéritonéale, une fois tous les quinze jours, ceci à partir de l'âge de deux mois jusqu'à celui de onze.

L'apparition des tumeurs n'est guère modifiée par rapport aux souris témoins quoique la glande thyroïde des souris traitées soit nettement bloquée en état d'hypofonctionnement.

L'action de la Thyroxine sur le *cancer greffé* a été étudiée par plusieurs auteurs.

Korenchewsky (1920) greffe des tumeurs à des rats et souris qui reçoivent des doses variées de Thyroïdine. Il conclut que cette substance diminue le taux de prise et retarde la croissance de la tumeur et ceci davantage avec des doses faibles qu'avec des doses fortes.

Honda (1924) confirme cet effet freinateur.

Cette même Thyroïdine n'a donné aucun résultat dans les mains de Goldzieher (1912), d'Uhlenhuth (1912), de Goldzieher (1913).

La greffe de corps thyroïde de lapin n'exerce d'après Arloing, Josserand et Charachon (1925), aucune action sur l'épithélioma expérimental se développant chez la souris blanche.

Gilroy (1930 a) injecte 0,1 cm^3 d'une solution de Thyroxine à 1 pour 1.000, c'est-à-dire 0,1 mg. dix jours après l'implantation d'une tumeur à 165 souris. Il poursuit ce traitement douze jours.

Il trouve un net effet freinateur. Se basant sur une expérience précédente, au cours de laquelle il avait montré que l'arginine, acide aminé nécessaire à la prolifération de tout tissu, augmente la croissance des tumeurs, il invoque le catabolisme protidique provoqué par la Thyroxine pour expliquer cet effet.

En substituant l'hormone à l'acide aminé, et vice-versa, il montre un net antagonisme entre les deux substances.

Les résultats sont identiques avec des régimes pauvres en vitamine B dont l'effet s'avère identique à celui de l'arginine (Gilroy, 1930 b).

Ferrari (1949), greffe à des souris l'adénocarcinome d'Ehrlich et leur administre de la Thyroxine par voie sous-cutanée à la dose de 1 γ par jour et par souris. Il divise les souris en quatre lots. Il conclut que l'accroissement de la tumeur est moindre chez les animaux traités par l'hormone thyroïdienne, ceci étant d'autant plus marqué que le traitement a duré plus longtemps.

Ces résultats, identiques à ceux qu'obtint Barberis (1942) avec des doses d'hormone thyroïdienne bien supérieures, semblent montrer une action freinatrice de la Thyroxine sur la croissance des tumeurs.

Bischoff et Maxwell (1931) chez des rats porteurs de sarcome n° 10 ou de carcinome de Hyde et recevant 1/10 de mg. de Thyroxine par jour, n'observent aucun effet sur la croissance de la tumeur et sur la date de la mort.

Quant à Nishida (1935), chez des lapins greffés avec le sarcome de Koto, il note un effet accélérateur des préparations thyroïdiennes sur la croissance des tumeurs.

De même, Craciun (1932), en affrontant des greffons de sarcome de Jensen et des fragments de thyroïde, constate que cette dernière possède une action positive sur la croissance des tumeurs.

Il est encore ici impossible de conclure. Si beaucoup de ces expériences ne sont que difficilement comparables, du fait des

produits injectés, de leur pureté et de leurs doses, il n'en reste pas moins d'énormes différences de résultats.

Même désaccord en ce qui concerne le *cancer provoqué par les hydrocarbures*. Il convient de dire à nouveau que peu d'auteurs ont nettement séparé les deux stades de la cancérigénèse, ce qui peut être une source de confusion, si l'on admet, comme certains aspects histologiques pourraient le suggérer, que la Thyroxine a un effet différent selon le stade.

Nowack et Ciechanowsky (1931) constatent que la Thyroxine n'a pas d'action sur le taux d'apparition des cancers provoqués par le goudron chez le lapin.

Smith, Wells et D'Amour (1942) administrent de la Thyroxine à 31 rats mâles traités par le Benzopyrène : ils commencent à des doses subtoxiques, par injection. Quand la toxicose menace, ils diminuent les doses et administrent le produit per os. Ils ne notent aucune différence dans le temps d'apparition des tumeurs.

Par contre Kreyberg (1938), Silverstone et Tannenbaum (1949), trouvent une accélération chez la souris après application de goudron pendant six mois.

Ces derniers (1949) font cependant une expérience fort intéressante : ils utilisent 200 souris mâles âgées de 2 mois 1/2 auxquelles ils appliquent du Benzopyrène par voie cutanée pendant six semaines, deux applications par semaine. La Thyroxine est administrée sous forme d'extrait thyroïdien Proloid. La quantité correspondante de Thyroxine pure est de 6,268 par souris et par jour.

Ils font quatre lots d'animaux :

Dans un premier lot, le régime contenant la Thyroxine est administré trois semaines avant l'application du cancérigène, pendant les six semaines d'application et trois semaines après. Ils sont ensuite soumis à un régime ordinaire.

Un deuxième lot est mis au régime ordinaire pendant toute l'expérimentation. C'est le lot témoin.

Un troisième lot reçoit de la Thyroxine pendant toute l'expérience.

Un quatrième lot reçoit le régime ordinaire jusqu'à la 8e semaine après le début de l'application du cancérigène, après quoi il reçoit de la Thyroxine jusqu'à la fin de l'expérience.

Les explications des auteurs nous paraissant confuses, nous nous en tiendrons aux courbes qu'ils publient dans leur article.

Les premières tumeurs apparaissent dans tous les groupes aux environs de la 10e semaine. Donc dans le premier lot où la Thyroxine est arrêtée à la 9e semaine, les tumeurs sont apparues sur un terrain hypothyroxinique. La Thyroxine produit en effet, en quelques jours, des lésions de la thyroïde qui sont persistantes (Joliot, Courrier, 1945).

Or, dans ce lot, non seulement le taux final a été plus élevé, mais encore la vitesse d'apparition des tumeurs a été accélérée par rapport au lot témoin. Dans les deuxième et quatrième lots, les tumeurs sont apparues sur un terrain hyperthyroxinémique. Le taux final de tumeurs est inférieur aux témoins.

Il semble donc dans cette expérience que, chez le mâle, un terrain hypothyroxinémique soit favorable à l'apparition des tumeurs, l'hyperthyroxinémie lui étant défavorable.

Nous n'avons retrouvé dans la littérature aucune publication qui traite de l'influence de la thyroxine sur la croissance des tumeurs provoquées par les substances chimiques.

Il est difficile de conclure sur l'action de la Thyroxine vis-à-vis des différents cancers spontanés, greffés ou provoqués. Cette substance très toxique est souvent mal supportée par les animaux et produit des effets non spécifiques, tels qu'amaigrissement, état de moindre résistance, qui agissent à leur tour sur la cancérigénèse. Il semble cependant, dans l'ensemble, que la Thyroxine soit défavorable à l'apparition et à la croissance des tumeurs.

Action de la thyroïdectomie

On relève très peu d'expériences ayant trait à l'action de la thyroïdectomie sur le cancer et cela s'explique par le fait que la survie d'un animal thyroïdectomisé est limitée et ne permet pas une expérimentation s'étageant sur des mois, comme cela est nécessaire dans l'étude des cancers spontanés et provoqués.

Korentchewsky (1920) note que la thyroïdectomie augmente nettement dans l'immense majorité des cas la croissance de tumeurs greffées au chien.

Pearce et Van Allen (1923) confirment ces résultats chez le chien et le lapin.

Rohdenburg (1913), Bullock et Johnson (1920) n'avaient pas constaté d'effet de la thyroïdectomie chez les rats greffés au moyen du carcinome de Flexner-Jobling.

Nishida (1935), par contre, trouve que la thyroïdectomie a un effet défavorable sur la croissance du sarcome de Koto greffé au lapin.

Dargent, Viallier et Guinet (1951), greffent à des rats thyroïdectomisés la tumeur T8 de Guérin. L'opération est pratiquée soit huit jours, soit vingt jours avant l'implantation. Dans le premier cas, la croissance de la tumeur est ralentie chez le mâle alors qu'elle est accélérée chez dix femelles (huit autres présentant un ralentissement mais ont été accidentellement soumises à l'action du froid avec baisse du poids corporel de 23 p. cent). Dans le deuxième cas, au contraire, ralentissement chez la femelle et accélération chez le mâle.

La thyroïdectomie a toujours été subtotale et l'examen systématique des régions thyroïdiennes chez les rats a montré aux auteurs que les fragments de glande étaient quasi normaux six jours après la thyroïdectomie, mais franchement hyperplasiques dix-sept jours après. Parallèlement, alors que le poids de l'hypo-

physe est normal chez les animaux greffés huit jours après la thyroïdectomie, il est fortement augmenté dans l'autre série.

Il semble donc que seulement dans le premier cas, la greffe ait été pratiqué sur un terrain d'hypothyroïdie. Dans l'autre, en effet, la forte stimulation du tissu thyroïdien consécutive vraisemblablement à une hypersécrétion de thyréostimuline, a provoqué un effet inverse.

D'après cette expérience, l'hypothyroïdie ralentirait la croissance du cancer greffé chez le mâle, l'accélérant chez la femelle.

Funk et Tomashefsky (1951) expérimentant sur des rats auxquels ils ont greffé une tumeur, trouvent que la thyroïdectomie pratiquée huit jours avant l'implantation diminue la croissance du greffon, l'administration de Thyroxine ne corrigeant que partiellement ce ralentissement. Le sexe des animaux en expérience n'est pas noté, aussi est-il difficile de rapprocher ces résultats des précédents.

Dargent, Viallier et Guinet en mettant en évidence l'influence du sexe peuvent nous permettre de trouver une raison plausible aux différences des résultats obtenus, dans ce chapitre comme dans les précédents.

Action des médicaments à potentialité thyroïdienne

Action des antithyroïdiens sur le cancer en général. — La découverte de ces substances permettant à tout coup et sans traumatisme de pratiquer une « thyroïdectomie » totale ou subtotale, la suppression des accidents de tétanie qui grèvent considérablement la thyréoparathyroïdectomie, la possibilité d'une longue survie, ont permis d'étudier plus à fond les terrains hypothyroxinémiques.

Leur application dans l'étude de la cancérigénèse a été faite par de nombreux auteurs. Nous n'avons malheureusement pas pu nous procurer certaines publications faites dans des pays étran-

gers. Nous ne ferons donc état que d'un nombre restreint de travaux.

Les antithyroïdiens freinent l'apparition du carcinome mammaire spontané de la souris femelle. Telle est la conclusion des travaux de VASQUEZ LOPEZ, de DUBNICK (1950), le pourcentage des tumeurs tombant pour ce dernier, de 93 à 19.

Avec le cancer greffé, DARGENT, VIALLIER et GUINET (1949), utilisent l'Aminothiazol. Cette substance est administrée per os, à la dose de 15 cg. par kilogramme et par jour. Le traitement s'étend du jour de la greffe jusqu'au jour de la mort.

Chez les mâles, la croissance a été nettement retardée.

Chez les femelles, les résultats sont disparates, le poids de la tumeur étant, en fin d'expérience, plus fort chez les traitées que chez les témoins dans deux séries et plus faible dans deux autres.

La toxicité propre de l'antithyroïdien est à rejeter, car, du point de vue pondéral comme du point de vue histologique, au niveau du rein et du foie, les animaux ne semblaient pas présenter de signes d'intoxication.

Donc, ici encore, comme avec la thyroïdectomie chirurgicale, ces auteurs ont mis en évidence une différence liée au sexe. L'hypothyroxinémie réduisant la croissance de la tumeur chez le mâle.

Avec les substances chimiques cancérigènes, BIELCHOWSKY (1944), puis PASCHKISS et CANTAROW (1948) ont montré que le Thiouracil exerçait une action protectrice sur les lésions hépatiques provoquées par le 2 Acétaminofluorène.

Pour expliquer ces constatations, les auteurs invoquent soit une action propre du Thiouracil sur les processus métaboliques de la cellule hépatique (GYORGY a, en effet, montré l'action protectrice de ce corps vis-à-vis de la cirrhose diététique) soit l'action d'un terrain hypothyroxinique. On notera cependant que si l'administration de Thyroxine restaure le pouvoir cancérigène du 2

Acétaminofluorène vis-à-vis du foie, elle ne supprime pas chez ces animaux l'hyperplasie thyroïdienne comme elle le fait chez les rats traités par le Thiouracil seul. Ce dernier fait est difficilement expliquable. Toutefois, on connaît l'influence de la sécrétion thyroïdienne ou plutôt, selon les derniers travaux le rôle de la sécrétion hypophysaire thyréo-stimulante sur le foie. Aussi, il est possible que l'action du Thiouracil sur les lésions hépatiques ne soit un cas particulier de la cancérigénèse.

Gorbmann (1947) trouve un net ralentissement dans l'apparition des tumeurs provoquées par le Dibenzanthracène.

Money et Rawson (1950) confirment ces résultats avec du Benzopyrène.

Par contre, Négri et Taparelli (1949) ont étudié l'influence du Méthylthiouracil sur les tumeurs provoquées chez six pigeons par le Méthylcholanthrène. Ils ne notent pas le sexe des animaux. L'antithyroïdien est administré trois mois après la première injection de cancérigène, à la dose de 0,15 gr. par jour et par animal. Il se produit une accélération dans la production des tumeurs dont « les caractères de malignité sont aggravés ».

Comme pour l'hyperthyroxinie, il est impossible de tirer une conclusion. Toutefois, les résultats de Dargent permettent de supposer que le facteur sexuel a, là comme ailleurs, une influence non négligeable.

Action sur le cancer thyroïdien en particulier. — C'est un chapitre spécial de la cancérigénèse qui a été ouvert ces dernières années, par la constatation que l'hyperplasie thyroïdienne provoquée par les antithyroïdiens prenait à la longue un caractère de malignité.

Bielchowsky et coll. (1944) s'étaient servis dans leurs premières expériences de l'administration de plusieurs doses de 2 Acétaminofluorène, suivie de prise d'antithyroïdiens, Allylthiourée ou Méthylthiouracil. De multiples adénomes se formèrent dans la thyroïde.

Ensuite, les auteurs ont réussi à produire l'adénome, en ne se servant que de goitrigène sans recours à aucune substance cancérigène (Purves et Griesbach, 1946, Bielchowsky et coll. 1949).

Tout récemment il a été établi qu'un certain aspect de malignité peut se présenter dans ces conditions expérimentales et même qu'on peut trouver des métastases de tissu thyroïdien dans le poumon avant que le goîtrigène ait provoqué une transformation néoplasique visible au niveau de la glande (Dalton).

Gorbmann (1947) pense que ce ne sont pas des métastases, mais des modifications vasculaires déclenchées par l'antithyroïdien au niveau du poumon.

La question était de savoir si ces tumeurs étaient malignes. Money et Rawson (1950) greffent des thyroïdes de rats traités depuis longtemps par le Thiouracil, dans la chambre antérieure de l'œil chez des cobayes et dans l'aîne de jeunes rats. Il est impossible de dire si le greffon contient du tissu tumoral. Une seule de ces greffes a montré des signes de croissance.

Administrant en même temps d'autres cancérigènes tels que le Dibenzanthracène ou le Benzopyrène, Money d'une part, Gorbmann d'autre part, trouvent que ces corps n'ont pas d'effet majeur sur la réaction thyroïdienne au Thiouracil. Dans cette même expérience, Gorbmann ne confirme pas, avec le 2 Acétaminofluorène les résultats de Bielchowsky (1944) qui attribuait au cancérigène le pouvoir de provoquer plus de tumeurs que le Thiouracil seul.

En résumé, il semble que l'antithyroïdien seul puisse induire de véritables tumeurs de la glande. Ce serait pour Lipschutz (1950) le dérèglement de la fonction thyrotrophique qui amènerait une réaction adénomateuse ou néoplasique de la glande.

Action de l'Iode. — Aux médicaments à action dépressive sur la thyroïde, on peut ajouter l'Iode. Nous avons retrouvé dans la littérature très peu d'observations à ce sujet. Seul, Nishida (1935)

provoque par l'administration d'Iodure de Potassium, une accélération de la croissance du sarcome greffé au lapin.

Action de la Thyréostimuline sur le cancer. — La Thyréostimuline n'a guère été employée, à notre connaissance, dans l'étude de la cancérigénèse.

Cramer et Horning (1938) ont montré que le cancer mammaire spontané de la souris d'une race prédisposée est prévenu par la Thyréostimuline. De même le développement des glandes mammaires chez le mâle après œstrinisation prolongée peut être mis en échec par l'administration prolongée d'hormone.

Ces résultats n'ont été confirmés ni par Laccassagne (1939), ni par Haagensen (1940).

Avec le cancer greffé, Funk et Tomashefsky (1951) ont expérimenté sur des rats hypophysectomisés. L'hypophysectomie retarde considérablement la croissance de la greffe. L'administration de Thyréostimuline à la dose de 3 unités Rowland-Parkes accélère la croissance tumorale par rapport aux rats hypophysectomisés sans cependant lui faire atteindre celle des rats simplement greffés.

Les expériences à ce sujet sont en trop petit nombre pour que nous puissions en tirer une conclusion.

EXPOSÉ DES RECHERCHES PERSONNELLES

TECHNIQUE EXPERIMENTALE

Nos expériences ont porté sur 250 souris de même race et sensiblement de même âge (2 à 6 mois).

40 d'entre elles ont été traitées par le Benzopyrène en solution à 1 p. mille dans l'huile d'olive. 8 injections de 0,5 cm^3 ont été pratiquées à une semaine d'intervalle. La quantité totale de Benzopyrène injectée est de 4 mg.

180 ont reçu du Methylcholanthrène en solution à 5 p. mille dans l'huile d'olive : 3 injections de 0,25 cm^3 tous les 10 jours, ce qui correspond à une quantité totale de 3,75 mg.

25 ont été traitées par l'huile d'olive seulement : 3 injections de 0,25 cm^3 à 10 jours d'intervalle. Nous n'avons observé aucune tumeur dans ce lot après 8 mois d'expérience.

Toutes ces injections sont pratiquées au niveau de la fosse iliaque droite. L'aiguille est portée au rouge sombre entre chaque injection.

La nourriture des souris est essentiellement composée de pain sec, d'avoine et d'agglomérats comprenant de la rémoulade (40 p. cent), de l'avoine (40 p. cent), farine de poisson (11 p. cent), germe de blé (5 p. cent), poudre de lait (3 p. cent), levure (o,5 p. cent), sel (0,5 p. cent) et vitamines synthétiques. Nous n'avons observé dans notre élevage aucune avitaminose ni maladie carentielle.

Boisson : eau pure à volonté.

La température du local est maintenue aux environs de 22 degrés.

Une épidémie de Salmonellose a décimé quelques unes de nos cages elle fut enrayée par l'administration de Streptomycine dans l'eau de boisson à la dose de 100 unités par jour et par souris.

Une fois par semaine, les souris sont examinées. On note à la palpation le nombre de tumeurs apparues.

On considère une tumeur comme ayant apparu lorsque son volume atteint celui d'un pois chiche.

Aussitôt qu'une néoformation est ainsi décélée, on constitue une fiche portant le numéro de la souris, son sexe, ses caractéristiques (oreilles ou queue coupées).

Le volume de la tumeur est apprécié 2 fois par semaine et noté sur cette fiche. Ces mesures ne sont évidemment qu'approximatives. Les masses tumorales sont assimilées successivement à un pois chiche, cerise, noisette, grosse noisette, prune, noix, grosse noix, etc...

Chaque tumeur, après la mort de la souris, est soigneusement pesée. Comme pour un même volume noté, les poids sont sensiblement les mêmes, nous avons pu tracer des courbes d'évolution en transposant les volumes en poids, avec un coefficient d'erreur minime.

Quelques rares tumeurs présentant une forme atypique (discoïdale, bourgeonnante) n'ont pu être jugées dans leur évolution.

Nous ferons ici quelques remarques d'ordre général :

Dans toutes les séries, la première tumeur apparaît aux environs de la 10^{me} semaine.

La courbe d'évolution n'est jamais rectiligne, la croissance

d'une tumeur étant d'autant plus rapide que son volume est plus grand.

La plupart du temps, la souris est morte spontanément. Dans quelques cas cependant, ou la tumeur atteignait un gros volume, ou l'état général paraissait déficient, nous avons tué la souris en la plaçant sous une cloche à gaz d'éclairage.

Tumeur, thyroïde et surrénales étaient prélevées, fixées dans le liquide de *BOUIN-HOLLANDE*. La lecture des coupes histologiques nous était faite par M. le Médecin Principal GEYER.

En pratique que ce soit avec du Benzopyrène ou du Méthylcholanthrène, les types de tumeurs étaient les mêmes. Nous n'en ferons pas une description histologique minutieuse. SABRAZES, BIDEAU et BENELLI les ont, en effet, étudiées avec soin et on trouvera dans la thèse de ce dernier, décrite de façon précise et après diverses colorations, l'anatomie pathologique des fibrosarcomes. L'année suivante, (1937) SABRAZES, BIDEAU et GEYER ont repris cette étude, se consacrant surtout aux rhabdomyosarcomes. Nous dirons seulement que les types de tumeurs observées au cours de l'expérience étaient :

Sarcome fibroblastique.

Rhabdomyosarcome pur.

Rhabdomyosarcome atypique.

Sarcome type mixte provenant soit de la dédifferenciation d'un rhabdomyosarcome, soit d'un sarcome fibroblastique primitif avec débauchage de tissu musculaire strié.

Nous avons observé une fois un épitheliosarcome : nappe épithéliomateuse malpighienne bourgeonnante, peu épaisse, recouverte par une énorme couche d'hyperkératose avec des nodules bulbiformes et reposant sur une volumineuse tumeur mésenchymateuse du type rhabdomyosarcome atypique avec dédifférenciation fibroblastique très poussée.

ETUDE DE L'INFLUENCE DU SEXE SUR LE CANCER PROVOQUE

40 souris (20 de chaque sexe) reçoivent du Methylcholanthrène. Nous avons établi un pourcentage de tumeurs calculé de la manière suivante :

$$\frac{N \times 100}{n}$$

N = nombre total de tumeurs apparues.

n = nombre de souris vivantes lorsqu'il y eut 75 p. cent de tumeurs.

Le taux de 75 p. cent est atteint le jour ou

$$\frac{N}{n'} = 75$$

n' = Nombre de souris mortes avec cancer + nombre de souris survivantes à ce jour.

Nous avons choisi cette formule parce qu'elle nous a paru plus précise que celles employées par la plupart des auteurs qui calculaient un pourcentage absolu de la manière suivante :

$$\frac{\text{Nombre total de tumeurs} \times 100.}{\text{Nombre de souris en vie lors de l'apparition de la 1re tumeur.}}$$

Ce coefficient est trop sujet à variations étant donné la mortalité qui sévit quelles que soient les précautions prises. De plus, le jour d'apparition de la première tumeur dépendant de la souris la plus sensible ne peut être considéré comme un délai de survie suffisant pour l'apparition des tumeurs. Et, de fait, MAISIN donne des résultats variant du simple au double dans des lots de souris pourtant soumises au même traitement.

Sur ces 40 souris, 26 seulement (14 femelles et 12 mâles) vécurent suffisamment pour que l'on puisse calculer ce coefficient.

La première tumeur apparut chez les mâles comme chez les femelles à la 12me semaine.

Il y eut **50** p. cent de souris cancérisées :

chez les femelles à la **14**^{me} semaine.

chez les mâles à la **21**^{me} semaine.

Il y eut **75** p. cent de souris cancérisées :

chez les femelles à la **16**^{me} sem. **1/2.**

chez les mâles à la **27**^{me} semaine.

Donc si au début il n'y a pas de différence dans l'apparition des tumeurs, il se crée par la suite un écart qui va grandissant à tel point que si toutes les femelles ont présenté des tumeurs à la 19^{me} semaine, à la 30^{me} il reste encore 2 mâles qui n'ont rien.

Donc nette accélération dans le taux d'apparition des tumeurs chez les femelles par rapport aux mâles.

Pour tracer une courbe d'évolution, nous avons ramené chaque volume successif de la tumeur, au poids correspondant tel qu'il nous était donné par la pesée lorsqu'une souris, porteuse d'une tumeur de ce volume là, mourrait. Comme nous l'avons déjà dit, nous ne saurions prétendre à une exactitude rigoureuse.

Nous avons fait la moyenne de la croissance tumorale sur 6 souris femelles ayant vécu assez longtemps après l'apparition de la tumeur pour qu'on puisse juger de la rapidité de l'évolution.

Les tumeurs de **4** souris ont dépassé le poids de **3** gr. au bout de **16** jours.

Les tumeurs de **3** d'entr'elles ont dépassé le poids de **5** gr. au bout de **22** jours.

La plus grosse tumeur pesait 10,6 gr. après 30 jours d'évolution.

Les 5 souris mâles sur lesquelles nous nous proposions d'étudier l'évolution des tumeurs, sont mortes prématurément (2) ou ont présenté des tumeurs de forme atypique (1).

1 seule tumeur a dépassé le poids de **3** gr. en **6** jours.

Cette observation unique ne nous permet pas de tirer une conclusion.

Il faut signaler la courbe d'évolution particulière d'un dernier mâle dont la croissance de la tumeur a été particulièrement lente. A l'autopsie de cette souris qui présentait un très mauvais état général et de la diarrhée nous avons trouvé les anses grêles pleines d'un liquide rougeâtre et spumeux.

Cette souris avait vraisemblablement une Salmonellose et le retard que l'on constate dans l'évolution de sa tumeur s'explique aisément par le rôle de cette infection surajoutée. On sait que la maladie retarde la croissance du cancer expérimental, car il est généralement établi que « toute condition qui diminue la nutrition du corps comme un tout, ou d'un tissu dans lequel une tumeur se développe, diminue le taux de croissance de cette tumeur (Rous) ».

Donc, en résumé, apparition plus précoce chez la femelle, témoignage d'une différence de susceptibilité liée au sexe de l'animal.

Cette notion sera confirmée par les recherches sur l'influence de la fonction thyroidienne sur la cancérisation expérimentale.

ETUDE DES RAPPORTS DE LA FONCTION THYROIDIENNE ET DU CANCER PROVOQUE

Action du cancer sur la thyroïde.

Nous étudierons d'abord l'action du cancer sur la fonction thyroidienne appréciée histologiquement. Nous exposerons nos observations sans pouvoir affirmer cependant que les modifications observées sont strictement liées aux cancers provoqués. Nous n'avons eu connaissance d'aucune étude systématique faite sur la thyroïde de souris. Aron a observé sur la thyroïde de cobaye des modifications périodiques et une alternance fonction-

nelle. Il est vraisemblable qu'il en est de même chez la souris. Nous avons observé plusieurs fois sur des coupes des plages de vésicules en activité et des plages au repos.

Il semble, de plus, d'après la plupart des auteurs, que l'étude histologique ne soit pas un test fonctionnel parfait.

Nous étudierons d'abord les modifications observées chez les souris traitées par les cancérigènes avant que la tumeur apparaisse. Ces modifications sont elles liées à l'action du cancérigène, à l'état précancéreux ou dépendent-elles des 2 phénomènes ? De plus, toutes les souris observées sont mortes spontanément, vraisemblablement victimes d'une infection (Salmonellose, Ectromélie) et l'on sait (Mahaux 1950) que les infections entraînent des changements au niveau de la thyroide. L'observation des thyroides de 5 souris traitées à l'huile et mortes dans les mêmes conditions nous a montré dans tous les cas un aspect normal. Ceci permet peut être de rejeter l'influence des infections surajoutées, ainsi que l'action propre de l'huile.

Les thyroides de 10 souris recevant du Méthylcholanthrène depuis 6 jours à 3 mois ont été observées.

La plupart possèdent un épithelium vésiculaire cubique bas, des vacuoles de résorption en nombre variable. D'autres présentent un épithelium plat avec tendance au repos.

Nous avons repris cette étude sur un nouveau lot de 18 souris (9 mâles et 9 femelles) auxquelles on a injecté, en deux fois, à 8 jours d'intervalle, 3 cm^3 de la solution de Méthylcholanthrène à 5 p. cent c'est-à-dire 15 mg. de produit. Les souris ont été sacrifiées régulièrement par couples pendant une période s'étendant entre 2 et 6 semaines après la première injection.

Notons que l'épilation, constante dans le stade précancéreux est plus précoce chez les femelles que chez les mâles.

Ces animaux avaient des thyroides normales avec des vésicules assez volumineuses à épithélium cubique, une colloide assez riche

avec vacuoles de résorption et ceci autant chez le mâle que chez la femelle.

Une souris pleine s'est révélée avoir une thyroide augmentée de volume avec au centre un aspect adénomateux (nombreuses vésicules pauvres en colloïde, épithélium cylindrocubique) et à la périphérie un aspect normal.

Ceci confirme bien le fait que l'aspect histologique de la thyroide de souris varie dans le temps et selon le champ qui est examiné.

Aussi, en conclusion, nous ne pouvons affirmer qu'un seul fait : aucune modification majeure n'a été observée.

En ce qui concerne l'influence de la tumeur sur la glande thyroide nos observations ont porté sur 13 souris mâles et femelles dont 5 étaient traitées par le Benzopyrène et 8 par le Méthylcholanthrène, les tumeurs étaient de taille variable (2 à 11 g.).

Au point de vue de leur volume, les thyroïdes de souris sont pratiquement invisibles à l'état normal. Dans le cas particulier nous pouvons affirmer qu'elles n'étaient pas considérablement augmentées de volume.

Au point de vue histologique, les glandes sont le plus souvent à l'état de repos (8 fois sur les 13 cas) avec un épithélium endothéliforme, des noyaux aplatis, une colloïde dense et peu chromophile, peu ou pas de vacuoles de résorption.

Dans les 5 autres cas, la thyroide présentait une image fonctionnelle difficile à définir avec des vésicules de taille inégale, certaines petites à épithélium cubique bas, noyaux ronds, nombreuses vacuoles de résorption, d'autres dilatées avec épithélium plat.

Nous n'avons relevé dans ces différences aucune influence du cancérigène, du sexe de l'animal, du volume de la tumeur, ni de la nécrose septique ou aseptique qui se produit souvent dans les grosses tumeurs.

Donc, apparemment, réactions variables liées en grande partie à l'exiguïté des fragments de thyroide observés. S'il existe chez la souris un balancement fonctionnel de la glande, la diversité de nos résultats est explicable.

Il est difficile de conclure. Cependant, si dans quelques cas, à côté de zones dont l'activité fonctionnelle paraissait histologiquement normale, il existait des zones au repos absolu, dans tous les autres cas, l'image histologique était celle d'un hypofonctionnement.

Une glande endocrine présente un tel aspect d'épuisement soit après une mise au repos progressive, soit après une excitation exagérée et prolongée. Il semble que l'on doive retenir ici le premier mécanisme, n'ayant jamais observé le stade de stimulation. Il est donc permis de supposer, sous réserves, que la thyroide d'animaux porteurs de tumeurs a une tendance à la mise au repos.

Si le cancer n'agit pas de façon nette sur la thyroide, la fonction thyroidienne a-t-elle, en revanche une action sur le cancer ? C'est ce que nous nous sommes efforcés d'étudier en administrant à des souris traitées par les cancérigènes les médicaments à potentialité thyroidienne dont nous disposions :

La Thyroxine, qui, mettant la thyroide et la fonction thyréostimulante de l'hypophyse au repos, crée une hyperthyroidie « exogène ».

Le Thiouracil, qui, bloquant la synthèse de la thyroxine, crée une hypothyroidie et une hyperthyréostimulinie secondaire.

L'hormone thyréotrope, qui, en activant la thyroide, crée une hyperthyroidie « endogène ».

La solution de Lugol dont l'effet majeur est de bloquer la thyroide.

ACTION DE LA THYROXINE SUR LE CANCER PROVOQUÉ

45 souris des deux sexes ont été mises en expérience. Elles recevaient, comme eau de boisson, une solution de Thyroxine Roche titrant 0,145 mg. de Thyroxine pure pour 100 cm^3 d'eau. Les souris ainsi traitées consomment environ 8 cm^3 d'eau par jour et par animal (près du double de ce que boit une souris normale). Chaque souris absorbait donc par jour, environ 9 γ de Thyroxine pure.

La mortalité dans ces lots a été énorme, vraisemblablement due à une moindre résistance aux infections.

De ce fait, nous possédons de nombreuses observations histologiques de thyroides chez ces animaux qui n'avaient pas encore développé de tumeur. Dès le 6^{me} jour de traitement l'épithélium s'aplatit pour devenir franchement pavimenteux vers le 15^{me}.

En même temps apparaît un certain degré de sclérose interstitielle.

A partir d'un mois et demi de traitement, des modifications nucléaires se produisent, la chromatine se condense, donnant après 3 mois de traitement un aspect presque pycnotique du noyau.

Ces modifications sont identiques quel que soit le sexe de l'animal.

Sur 10 souris ainsi traitées et recevant du Benzopyrène, 1 seule vécut plus de 10 semaines et présenta une tumeur à la 22^{me} semaine.

Sur 35 souris qui reçurent du Méthylcholanthrène, 6 seulement vécurent plus de 10 semaines. Parmi elles 5 présentèrent des tumeurs, la 6^{me} étant morte sans tumeur à la 20^{me} semaine.

Rien ne nous permet donc d'étudier les délais d'apparition des tumeurs chez les souris traitées à la thyroxine.

Pour étudier l'action de la thyroxine sur l'évolution des tumeurs nous avons constitué un lot de 11 souris, toutes porteuses de

tumeurs provoquées par le Méthylcholanthrène. La Thyroxine leur a été administrée à la même dose de 9 γ par jour et par souris. Une est morte après 6 jours de traitement et ne peut être retenue. Les 10 autres comprenaient 7 femelles et 3 mâles.

En ce qui concerne les femelles :

Les tumeurs de **5** souris ont dépassé le poids de **3** gr. au bout de **20** jours.

Les tumeurs de **3** d'entr'elles ont dépassés le poids de **5** gr. au bout de **31** jours.

La plus grosse tumeur pesait 6,7 gr. après 35 jours d'évolution.

En ce qui concerne les mâles :

Les tumeurs des **3** souris ont dépassé le poids de **3** gr. au bout de **7** jours.

Les tumeurs des **3** souris ont dépassé le poids de **5** gr. au bout de **11** jours.

Les tumeurs des **3** souris ont dépassé le poids de **10** gr. au bout de **21** jours.

Les tumeurs de ces 3 mâles sont toutes devenues énormes, l'une atteignant le poids record de 17,30 gr. pour une souris dont le poids du corps privé de la tumeur était de 21,5 gr. Le poids des 2 autres tumeurs était de 11 et 12 gr. et égal, au moment de la mort des souris, à la moitié du poids du corps sans tumeur.

En conclusion, la Thyroxine semble exercer une action favorisante sur la croissance des tumeurs chez le mâle, défavorisante chez la femelle.

ACTION DU THIOURACIL SUR LE CANCER PROVOQUÉ

60 souris ont été mises en expérience. Le thiouracil (Propylthiouracil DIAMANT) est administré dans l'eau de boisson. Etant donné la faible solubilité de ce corps, il fallait agiter fréquemment le mélange. Ce moyen d'administration, s'il n'est pas très commode s'est montré cependant satisfaisant.

La dose journalière par souris de Propyl-thiouracil est d'environ 2 mg.

L'examen histologique de la thyroide est un excellent critère pour juger de l'efficacité du corps employé.

Dès le 9^{me} jour de traitement, l'épithélium devient cylindrique la colloïde se raréfie, la lumière vesiculaire devient plus petite.

Environ 1 mois après le début du traitement apparaissent des réactions d'hyperplasie végétante de l'épithélium, envahissant la lumière vésiculaire. Les cellules sont très hautes avec des noyaux vésiculeux de taille très inégale. La colloïde est rare, très peu chromophile.

L'hypertrophie globale de l'organe est alors facile à mettre en évidence. La thyroide, qui est pratiquement invisible chez la souris normale, se présente dans ce cas comme une mince bande de tissu latéro-trachéal, de quelques millimètres de longueur sur près de 1 mm. de largeur, donc facilement visible à l'œil nu.

Sur les coupes histologiques, elle arrive directement au contact des cartilages de la trachée en dedans et atteint, en dehors, le faisceaux musculaires du cou, dont elle n'est séparée que par une mince capsule.

Dès le 4^{me} mois de traitement, on peut déceler des monstruosités nucléaires au niveau de l'épithélium. C'est le stade d'hyperplasie atypique, qui dépasse l'hyperplasie basedowienne et prend histologiquement un aspect malin.

Nous n'avons pas, au cours des examens histologiques faits à cette période, décelé au niveau des thyroides de tumeur nettement constituée.

Cependant, chez une souris tuée après 8 mois de traitement par l'antithyroidien, nous avons observé une glande énorme dont chaque lobe avait le volume d'un grain d'orge. L'examen histologique n'a pu en être pratiqué. Il est vraisemblable qu'il devait y avoir, à son niveau une néoformation nettement caractérisée. Ces modifications se retrouvent chez toutes les souris, ainsi trai-

tées, quel que soit le cancérigène, le sexe de l'animal, la présence ou non d'une tumeur.

10 souris ont été ainsi traitées et ont reçu dès le premier jour de traitement, du Benzopyrène. 8 étaient en vie à la 18^{me} semaine.

2 survécurent plus de 9 mois après le début de l'expérience sans présenter de tumeurs.

Le nombre est insuffisant pour que l'on puisse tirer une conclusion valable sur les délais d'apparition. Nous noterons cependant que si chez les souris femelles traitées au Propyl-thiouracil, aucune tumeur n'était apparue à la 18^{me} semaine, dans un lot témoin, le taux des tumeurs atteignait, à cette époque 50 p. cent chez les souris de même sexe.

50 souris ont été mises en expérience avec du Méthylcholanthrène. 25 seulement sont utilisables pour l'établissement des délais d'apparition, les autres étant mortes précocement.

Il y avait 12 femelles et 13 mâles qui ont tous présenté des tumeurs.

La première tumeur apparut chez les mâles comme chez les femelles à la 12^{me} semaine.

Il y eut **50** p. cent de souris cancérisées :

chez les femelles à la **17**^{me} semaine.
chez les mâles à la **17**^{me} semaine.

Il y eut **75** p. cent de souris cancérisées :

chez les femelles à la **21**^{me} semaine.
chez les mâles à la **20**^{me} semaine.

Il y eut **100** p. cent de souris cancérisées :

chez les femelles à la **28**^{me} semaine.
chez les mâles à la **25**^{me} semaine.

Nous avons inclus dans ces résultats une souris femelle qui ne présentait aucune tumeur au point d'injection, mais qui à l'autopsie s'est révélée porteuse d'une néoformation dont le point de

départ semblait être l'épiploon gastro splénique. Etant donné le type histologique de la tumeur (sacome fibroblastique), il est vraisemblable que l'une des injections de Methylcholanthrène a été intrapéritonéale, le cancerigène allant agir électivement sur le tissu conjonctif de l'épiploon.

Donc, en résumé, sur 25 souris (13 mâles et 12 femelles) le traitement au Thiouracil a modifié les délais d'apparition des tumeurs, les allongeant chez la femelle, les raccourcissant chez le mâle.

L'évolution des tumeurs ainsi provoquées par les cancerigènes s'est montrée différente dans les deux sexes.

Nous ne pouvons tirer aucun renseignement du lot de souris ayant reçu du Benzopyrène car l'évolution de leurs tumeurs n'a pas été notée systématiquement.

Avec le Méthylcholanthrène 6 femelles et 10 mâles seulement nous ont permis d'étudier cette évolution, les autres souris étant mortes précocement.

En ce qui concerne les femelles :

Les tumeurs de **4** souris ont dépassé le poids de **3** gr. au bout de **7** jours.

Les tumeurs ces mêmes souris ont dépassé le poids de **5** gr. au bout de **12** jours.

Les tumeurs de **2** d'entre elles ont dépassé le poids de **10** gr. au bout de **20** jours.

La plus grosse tumeur pesait 13,3 gr. après 25 jours d'évolution.

Mais si chez ces 4 souris l'évolution des tumeurs a été identique il n'en est pas de même chez les deux autres.

L'une de ces souris était pleine, sa tumeur est passée de 1 à 2 gr. en 21 jours (jour où elle a mis bas). A partir de ce moment, sa tumeur a évolué comme les 4 autres, passant de 3 à 10 gr. en

12 jours. La gravidité a donc chez la souris, la même influence sur l'évolution du cancer que chez la femme. (SMITH (1937)).

Quant à la dernière souris, sa tumeur a eu une évolution particulièrement lente puisqu'elle est passée de 1 à 5 gr. en 24 jours. A l'autopsie, comme chez le mâle témoin déjà cité, les anses grêles étaient pleines d'un liquide rougeâtre, ce qui confirme le rôle des infections, quel que soit le terrain, sur l'évolution des tumeurs.

En ce qui concerne les mâles :

Les tumeurs de **8** souris ont dépassé le poids de **3** gr. au bout de **12** jours.

Les tumeurs de **5** d'entre elles ont dépassé le poids de **5** gr. au bout de **17** jours.

La plus grosse tumeur pesait 8,6 gr. après 22 jours d'évolution.

En résumé, le Thiouracil paraît avoir :

chez le mâle, une action accélératrice sur l'apparition du cancer
chez le mâle une action freinatrice sur l'évolution du cancer
chez la femelle, une action freinatrice sur l'apparition du cancer
chez la femelle, une action accélatrice sur l'évolution du cancer.

L'effet paraît donc opposé à celui de la Thyroxine. Il est également différent dans les deux sexes, ce qui confirme l'observation faite chez les témoins et relative à l'importance du facteur sexuel.

ACTION DE LA THYRÉOSTIMULINE SUR LE CANCER PROVOQUÉ

Nous avons employé pour notre expérimentation de l'Hormone Thyréotrope CHOAY, qui est présentée sous forme de flacons de 5 cm^3 contenant 10 unités ROWLAND-PARKES, et dont la solution

est faite extemporanément. Dans l'intervalle des injections, le flacon est conservé à la glacière.

L'Hormone Thyréotrope CHOAY est garantie totalement dépourvue des autres hormones hypophysaires à l'exception de traces de gonadostimuline (1 unité rat de FSH au centimètre cube).

Nous avons pratiqué sous la peau du dos, des injections de 0,25 cm^3 de solution, c'est-à-dire 0,5 unité R.P.

L'injection d'hormone à 3 souris témoins a provoqué au niveau de leur thyroïde, un état d'hyperplasie, différent de celui obtenu après traitement prolongé par le Propyl-thiouracil. Avec l'hormone, nous avons une hyperplasie typique avec épithelium cylindro-cubique, de nombreuses vacuoles de résorption, des noyaux vésiculeux et irréguliers mais jamais monstrueux comme avec l'antithyroïdien.

15 souris mâles, ont reçu en même temps que l'hormone thyréotrope du Méthylcholanthrène. 6 injections de Thyréostimuline ont été pratiquées à raison d'une injection par semaine.

Aucune souris de ce lot n'est morte en cours d'expérimentation. Y a-t-il eu là, sous l'influence de l'hormone, une meilleure résistance aux infections ? Ceci s'oppose paradoxalement à l'action de la Thyroxine et porte à penser que l'hyperthyroïdie « exogène » ne peut être du même ordre que l'hyperthyroïdie « endogène ».

Toutes les souris ont présenté des tumeurs. Leur thyroïde a été observée dans 7 cas. Histologiquement, l'épithélium est bas, vésicules élargies, colloïde dense avec, sur quelques coupes, présence de plages d'activité apparemment normales. Ces glandes appartenaient à des souris porteuses de tumeurs dont le poids varie entre 1 et 11 gr., sans que l'on puisse mettre en évidence un rapport entre le poids de la tumeur et l'activité fonctionnelle de la thyroïde.

Le traitement par la Thyréostimuline était arrêté chez ces souris depuis 4 à 8 semaines. Donc l'action de l'hormone sur la thyroïde est éphémère.

La première tumeur est apparue à la 11me semaine.

Il y eut **50** p. cent de souris cancérisées à la **15**me semaine.

Il y eut **75** p. cent de souris cancérisées à la **18**me semaine.

Il y eut **100** p. cent de souris cancérisées à la **21**me semaine.

Chez ces 15 mâles traités par la Thyréostimuline il semble que les délais d'apparition soient raccourcis par rapport au lot témoin.

L'évolution des tumeurs a pu être étudiée chez 13 souris. 1 seule est aberrante. Chez cette souris, la présence d'un abcès intra-tumoral, en même temps qu'il nous faisait faire des erreurs d'appréciation, a été vraisemblablement responsable d'un retard dans la croissance de la tumeur. Nous ne tiendrons pas compte de cette évolution.

Les tumeurs de **12** souris ont dépassé le poids de **3** gr. au bout de **8** jours.

Les tumeurs de **11** d'entre elles ont dépassé le poids de **5** gr. au bout de **13** jours.

Les tumeurs de **3** d'entre elles ont dépassé le poids de **10** gr. au bout de **19** jours.

La plus grosse tumeur pesait 15 gr. après 23 jours d'évolution.

En conclusion, les animaux se sont comportés, dans ce lot, de façon comparable au lot traité par le Thiouracil, ce qui paraît au premier abord paradoxal. En fait, les constatations histologiques permettent de penser que l'administration de Thyréostimuline est suivie rapidement d'une période de repos relatif de sorte que la tumeur semble s'être développée sur un terrain d'hypothyroïdie.

ACTION DU LUGOL SUR LE CANCER PROVOQUÉ

20 souris des 2 sexes reçoivent, dès la première injection de Méthylcholanthrène du Lugol dans l'eau de boisson à la dose de 0,1 goutte par souris et par jour.

Le nombre des souris survivantes est trop faible pour juger des délais d'apparition des tumeurs et de leur croissance.

Les figures des pages suivantes résument nos résultats expérimentaux.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Il est apparent, sur la figure I, que la cancérisation est différente dans les deux sexes, se produisant beaucoup plus lentement chez le mâle.

Cette notion est confirmée par la comparaison des figures III et IV se rapportant à la croissance tumorale. La Thyroxine entraîne chez la femelle une croissance lente, les tumeurs demeurant petites et chez le mâle, soumis à la même influence les tumeurs atteignent un volume considérable et poussent très vite.

Le Propylthiouracil a un effet exactement inverse.

Les auteurs qui, jusqu'ici, ont étudiés les rapports des facteurs sexuels et de la cancérisation, se sont surtout attachés à créer un déséquilibre par l'administration de fortes doses d'hormones ou par la castration des animaux.

Les résultats publiés sont très variés. Ceci s'explique par le fait que certains d'entre eux ont utilisés indifféremment des animaux des deux sexes, d'autres des animaux de même sexe mais ont eu tendance à généraliser les conclusions à l'ensemble ; or, l'opposition qui apparaît entre les actions d'un même phénomène dans chacun des deux sexes permet d'éclaircir certaines contradictions et doit, en outre, rendre très prudent sur la généralisation des conclusions tirées d'une expérience.

Cette notion de l'importance du sexe confirme ce que DARGENT et VIALLIER, STRONG avaient constaté.

Les travaux de ce dernier, dont nous avons parlé précédemment, établissent que l'influence du sexe varie suivant la lignée génétique envisagée, les mâles étant dans l'ensemble plus sensibles que les femelles. Il y a là une différence avec nos propres constatations. Sans doute faut-il faire intervenir la différence des races à moins que le fait de séparer précocement les animaux de chaque sexe ne modifie le comportement hormonal des souris femelles. Les facteurs nerveux ont, sur ce dernier, une influence non négligeable qui peut avoir une importance dans la réaction de l'animal au cancer.

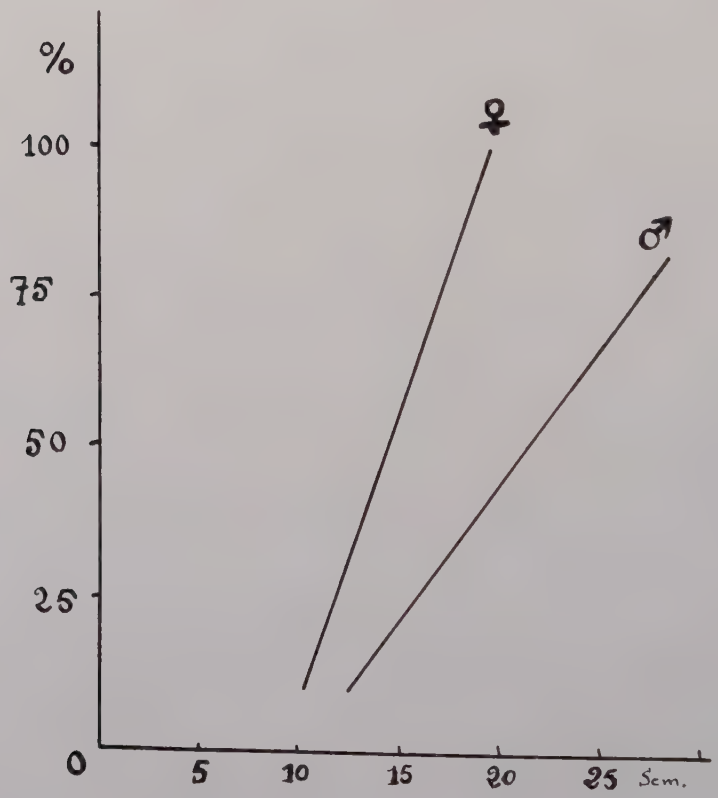

Figure I. — Pourcentage d'apparition des tumeurs chez les mâles et les femelles

Quoiqu'il en soit et bien que le sens du phénomène puisse varier en fonction d'autres éléments à déterminer, il semble assez bien établi que les mâles et les femelles réagissent différemment.

Quelle est l'influence de la fonction thyroïdienne sur le cancer du Méthylcholanthrène ?

L'étude histologique des thyroïdes de souris traitées par le cancerigène ne nous a pas apporté les renseignements que nous espérions. Nous pensions, en effet, voir sur nos coupes un état

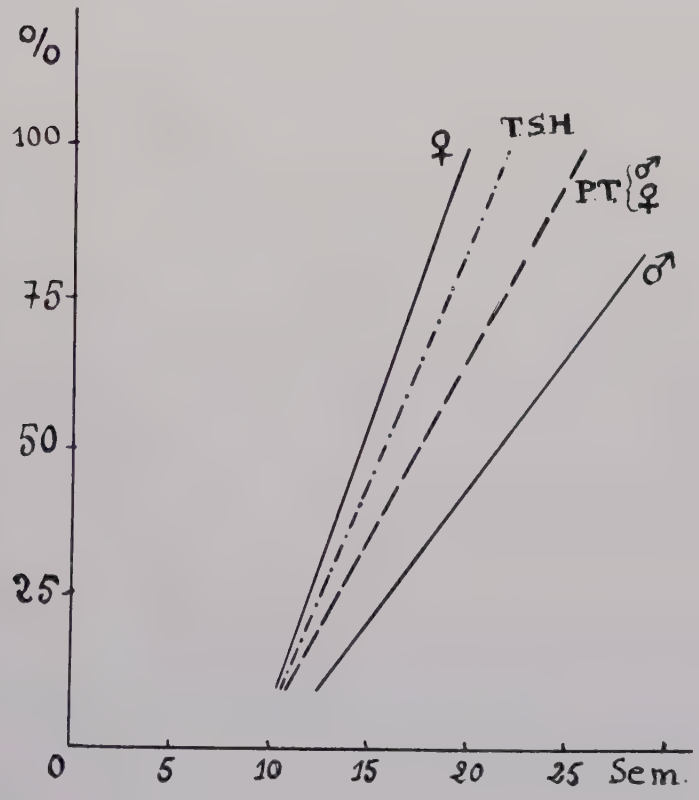

Figure II. — Pourcentage d'apparition des tumeurs chez les souris traitées :
par le Propylthiouracil (— — —)
par l'hormone thyreotrope (— . — . — .)
et chez les souris témoins (———)

différent suivant le stade de la maladie et en déduire l'action de la glande sur le développement du cancer. En fait ces résultats ont été très variables. Il est possible, comme nous l'avons fait remarquer, que la thyroïde de souris présente des plages d'alternance fonctionnelle et un examen histologique, pour être

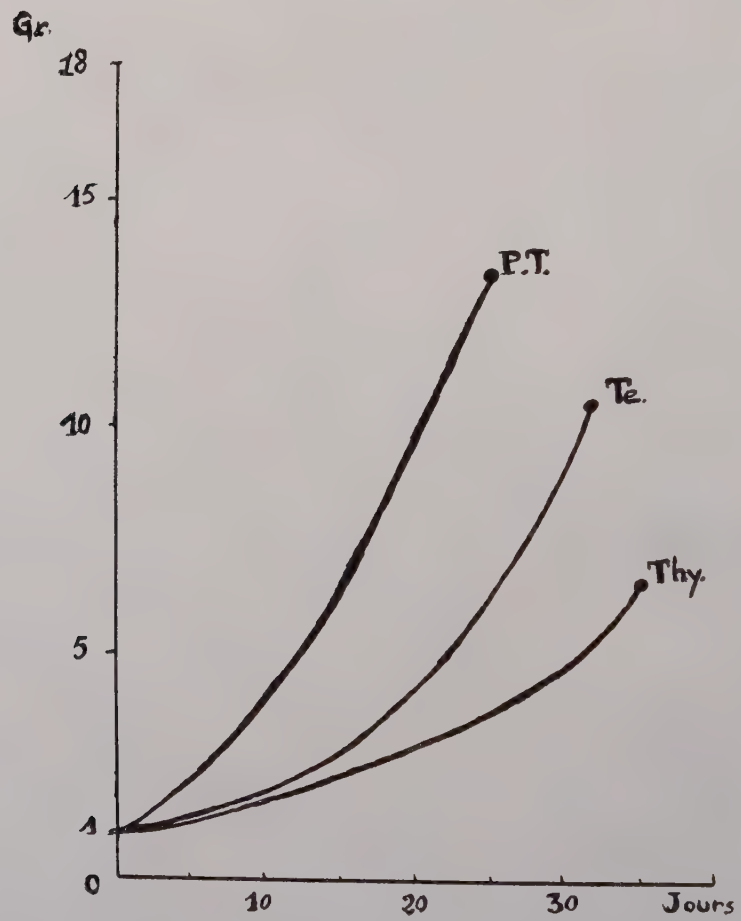

Figure III. — Evolution comparée des tumeurs chez les souris femelles traitées par :
la Thyroxine — Thy
le Propylthiouracil — P.T.
et chez les souris femelles témoins — Te
(le point terminal de chaque courbe représente le poids atteint par la plus grosse tumeur).

valable, devrait dans ces conditions, porter sur la quasi totalité de la glande. Il nous semble cependant que le stade de cancer confirmé s'accompagne le plus souvent d'un aspect histologique de repos dans les deux sexes. Il ne paraît donc pas que la thy-

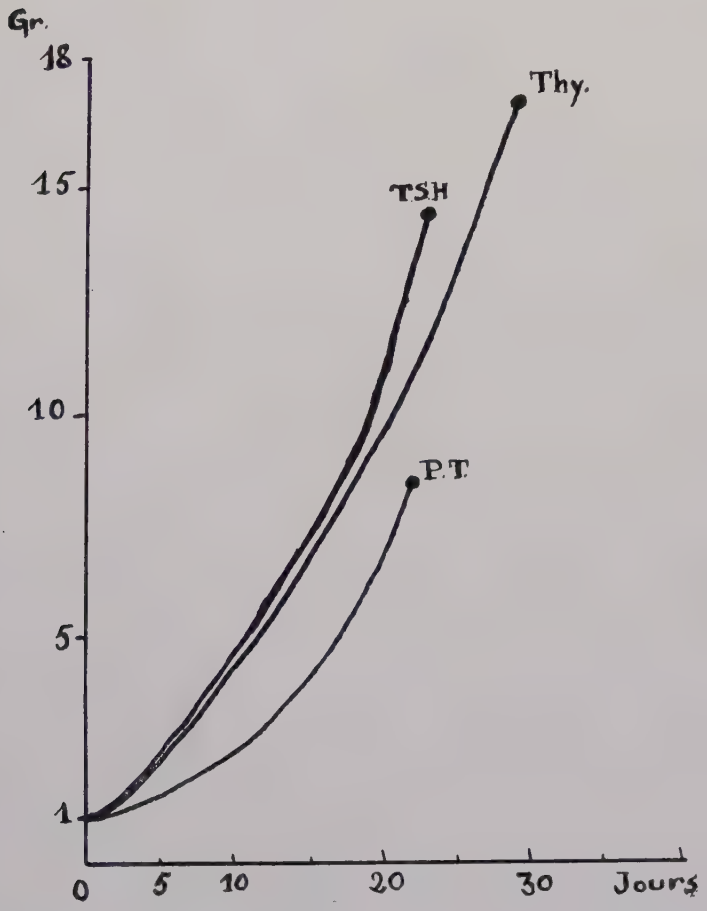

Figure IV. — Evolution comparée des tumeurs chez les souris mâles traitées par :
la Thyroxine — Thy
le Propylthiouracil — P.T.
l'Hormone Thyreotrope — T.S.H.
(le point terminal de chaque courbe représente le poids atteint par la plus grosse tumeur).

roïde doive être considérée comme responsable des différences constatées entre les deux sexes.

L'action de la Thyroxine n'a pu être étudiée que sur la croissance de la tumeur. Les animaux soumis d'emblée à cette thérapeutique ont en effet, présenté une forte mortalité et le nombre de survivants est trop faible pour permettre une opinion.

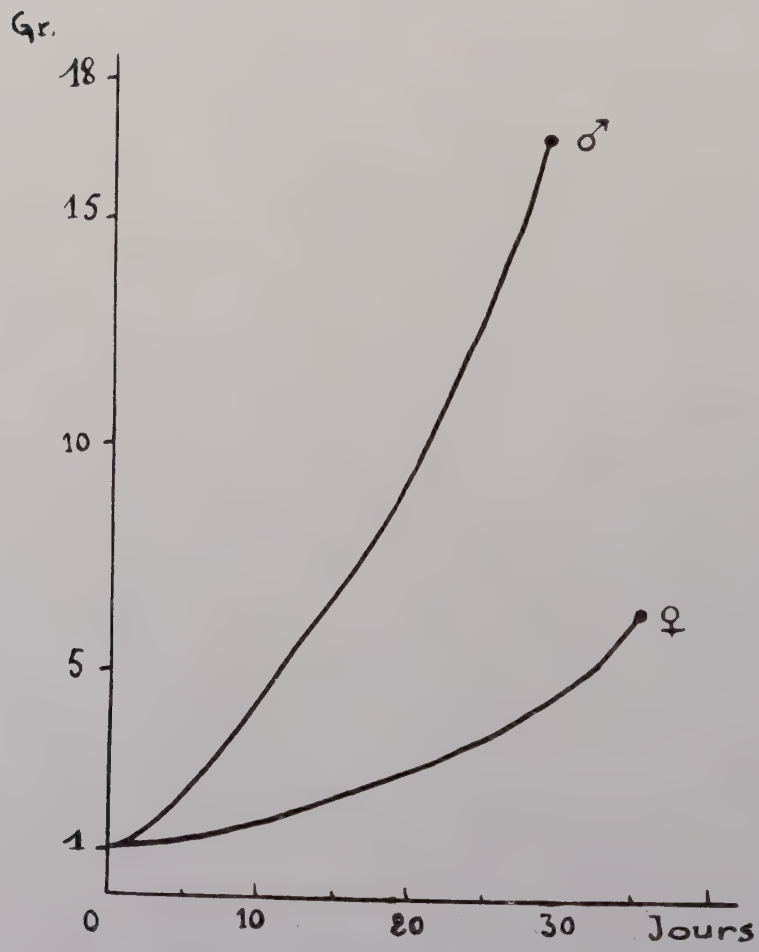

Figure V. — Evolution comparée des tumeurs chez les souris mâles et femelles traitées par la Thyroxine.

Nous envisagerons donc simplement l'influence de ce produit sur la croissance tumorale, en effet, bien que le nombre des animaux soit ici encore assez faible, l'homogénéité des résultats permet de les considérer comme valables. La figure V fait bien apparaître la nature du phénomène :

Les mâles ont des tumeurs très grosses à croissance rapide.

Les femelles, des tumeurs plus petites à croissance lente.

De ce fait, il semble qu'on ne doive pas attribuer à la Thyroxine une action directe, qui aurait toute chance d'être la même dans les deux sexes, mais plutôt une action indirecte par correlation interhormonale.

Le Propylthiouracil, comme le montre la courbe II accroît les délais d'apparition chez la femelle et les raccourcit chez le mâle. La figure III montre une accélération de la croissance chez la femelle, et chez le mâle un effet opposé à celui de la Thyroxine quoique nous n'ayons malheureusement pas de courbe d'évolution chez les mâles témoins.

L'action du Propylthiouracil est donc différente chez les mâles et chez les femelles. Elle est en outre de sens opposé sur les délais d'apparition et sur la croissance de la tumeur, tout au moins chez la femelle.

Ce phénomène, d'apparence paradoxale, peut trouver une explication dans la conception qui fait d'une tumeur cancéreuse un organe sécretant des principes de nature hormonale. On sait qu'Aron en 1934 a découvert, dans les urines de porteurs de tumeurs diverses, des principes gonadostimulants.

Il est possible que le cancer, trouvant primitivement dans l'état réalisé par le Propylthiouracil un élément défavorable ou favorable suivant le sexe, modifie ensuite, par son propre développement, l'état réactionnel de l'annimal.

Il est possible également que les facteurs qui président à l'éclosion du cancer, n'aient rien de commun avec ceux qui entraînent ensuite son développement.

Par quel mécanisme a agi le Propylthiouracil ?

A-t-il agi en supprimant la sécrétion hormonale de la thyroïde ou, au contraire son action tient-elle à la sécrétion accrue de thyréostimuline, ou bien les deux mécanismes sont-ils conjointement responsables ?

L'action sur la thyroïde a été très nette : grosses thyroïdes en état d'adenomatose, d'allure histologiquement maligne. La question de la nature de cette adénomatose ne paraît pas clairement résolue et mériterait d'être reprise.

Pour essayer de départager les facteurs intervenant lorsqu'on administre du Propylthiouracil, nous avons injecté de la Thyréostimuline. Nous pensions créer de la sorte un état à la fois analogue et opposé au précédent. Malheureusement nous n'avons pu opérer que sur des mâles et d'autre part nous ne les avons traités que pendant une période très brève, par suite de difficultés d'approvisionnement. De sorte que nous avons tout lieu de penser que l'état sur lequel se sont développés les tumeurs doit plutôt être considéré comme hypothyroïdien. On sait en effet qu'après une période d'excitation, une glande passe par une période de repos fonctionnel. Ceci permettrait de comprendre le raccourcissement des délais d'apparition comparables à ceux du lot Propylthiouracil. Quant à l'action sur la croissance, elle demeure, comme nous l'avons indiqué précédemment assez hypothétique.

La comparaison des courbes III et IV fait apparaître une autre différence entre mâles et femelles. Alors que chez les femelles la Thyroxine et le Thiouracil, que l'on peut considérer à priori comme réalisant des états opposés, entraînent sur la croissance des tumeurs des effets nettement opposés, il n'en est pas de même chez le mâle où les différences sont beaucoup moins marquées.

Nous en conclurons que la fonction thyroïdienne, considérée dans son ensemble, a plus d'influence sur le cancer de la femelle

que sur celui du mâle. Ceci n'est pas pour surprendre quand on connaît les rapports existant entre la glande thyroïde et les glandes génitales, surtout marqués chez la femelle ou l'action réciproque des sécrétions de la thyroïde et des ovaires se fait constamment sentir.

Pouvons-nous, après ces considérations, tirer une conclusion nette sur l'action de la thyroïde sur la cancérisation ?

Nous avons vu que cette action variait suivant le sexe de l'animal, qu'elle n'était pas la même vis-à-vis des délais d'apparition et de la croissance. Si nous ajoutons que Thyroxine, Thiouracil, Thyréostimuline, thyroïdectomie entraînent des perturbations complexes qui s'intriquent ou se substituent l'une à l'autre selon le stade de la cancérisation, que des facteurs génétiques interviennent sûrement, il sera alors facile de comprendre pourquoi les auteurs, dont nous avons précédemment analysé les travaux, ont émis des opinions aussi diverses sur l'influence de la thyroïde dans le cancer.

La thyroïde, sans doute comme chaque glande, joue un rôle dans le drame qui aboutit à la tumeur parasite, mais il paraît hasardeux, dans l'état actuel de nos connaissances, d'avancer des précisions plus grandes sur son rôle.

CONCLUSIONS

La lecture des travaux que nous avons analysés d'une part, le résultat de nos expériences d'autre part, nous permettent d'émettre les conclusions suivantes :

1° Le terrain intervient dans les processus qui président à la naissance du cancer provoqué par le Méthylcholanthrène.

2° Les réactions de l'animal dépendent de son sexe, ce qui se traduit par des différences dans les délais d'apparition et dans la croissance de la tumeur.

3° La fonction thyroïdienne est intéressée dans le stade de cancer confirmé, comme en témoignent les modifications histologiques et les épreuves d'exploration fonctionnelle étudiées par certains auteurs.

La nature de l'influence de la fonction thyroïdienne est difficile à schématiser, car elle dépend de nombreux facteurs dont le facteur sexuel. Elle paraît plus nette chez la femelle.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

vu : *Le Doyen :*
P. le Doyen, l'Assesseur,
R. SIGALAS.

vu : *Le Président du Jury :*
R. FABRE.

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 21 juillet 1953.
Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Almagia (M). — (1931) Riv. Path. Sper., p. 394.

Arloing (F.), Josserand (A.), Charachon (J.). — (1925). Comptes Rend. soc. Biol., p. 665.

Aron (M. et Cl.). — (1950). Eléments d'endocrinologie physiologique, 1 vol., Masson, éditeur, Paris.

Assailly (A.). — (1934). Thèse Médec. Paris.

Babes (A.). — (1930). Compt. Rend. Soc. Biol., p. 168.

Barberis (U.). — (1942). Ormoni, p. 11.

Benelli (Ch.). — (1936). Thèse Médec. Bordeaux.

Benelli (Ch.), Geyer (A.), Mazer (A.). — Communications à la Soc. Biol. Bordeaux, 10 juillet 1953.

Bielchowsky (F.). (1944). Brit. J. Exp. Pathol., p. 90 ; (1949). Brit. J. of Cancer, p. 347.

Bischoff (F.), Maxwell (I.C.). — (1930). J. Pharmacol., p. 97 ; (1931). J. Pharmac. and exp. Ther., p. 387.

Biskind (M.-S.), Biskind (G.-R.). — (1944). Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., p. 176.

Biskind (G.-R.), Pencharz (R.), Biskind (M.-S.). — (1948). Acta Unio Inter. c. Cancrum., p. 97.

Bonser (G.-M.). — (1935). J. Path. and Bacter., p. 217.

Boyland (E.), Warren (F.). — J. Path. and Bacter., p. 171.

Bruda (F.-E.). — Klin. Woch., p. 27.

Burrows (H.). — (1945). Am. J. of Cancer, p. 613.

Cailleau (F.), Juster (E.). — (1934). Bulle. Ass. Franc. Etude Cancer., p. 128.

Carranza (F.). — (1929). Boll. Cancer., p. 253.

Chamorro (A.). — (1943). Compt. Rend. Soc. Biol., p. 325.

Cori (C.). — (1927). J. Exp. Med., p. 983.

Craciun (E.-C.). — (1932). Compt. Rend. Soc. Biol., p. 937.

Cramer (W.), Horning (E.-S.). — (1936). Lancet, p. 247 ; (1938), Lancet, p. 72.

Dalton. — (1940). Cité d'après Lipschutz.

Dargent (M.), Guinet (E.). — (1946). Presse Médicale, p. 305.

Dargent (M.), Viallier (J.), Guinet (E.). — (1949). Annales de l'I.P., p. 539 ; (1951) Annales de l'I.P., p. 357.

Deanesly (R.). — (1937). Proc. Royal Soc. B., p. 279.

De Gennes (L.). — Maladies des glandes endocrines. 1 vol., 530 p. Flammarion, éditeur, Paris.

Delattre (R.), Du Peage et Bellanger. — (1938). J. des Scienc. Med. de Lille, p. 85.

Dentici. — Cité d'après Giuffrida.

Dodds (E.-C.). — (1948). Lancet, p. 837.

Dubnick (C.), Morris (H.), Dalton (A.). — (1950). J. of Nat. Cancer Inst., p. 815.

Duran Reynals (F.). — (1931). J. of exper. Med., p. 493.

Duran Reynals (F.), Claude (A.). — (1934). Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., p. 67.

Elsner (A.). — (1926). Zeit. fur Krebsfors., p. 28.

Engel (P.). — (1935). Zeit. fur Krebsfors., p. 488.

Fellner (O.). — (1931). Klinis. Woch., p. 1.956.

Ferrari (S.). — (1949). Pathologica, p. 3.

Flaks (J.), Ber (A.). — (1938). Compt. Rend. Soc. Biol., p. 506 ; (1939), Bul. Assoc. Franc. Etude Cancer, p. 108.

Funk (C.), Tomashefsky (P.). — (1951). Brit. J. of Cancer, p. 280.

Galleti (G.). — (1947). Ric. Stud. Med. Sper. Ital., p. 97.

Gardner (W.-U.), Smith (G.-M.), Strong (L.-C.), Allen (E.). — (1936). Arch. Path., p. 504.

Gardner (W.-U.). — (1938). J. Amer. Med. Assoc., p. 1.182.

Geschickter (C.-F.). — (1939). Science, p. 35.

Geyer (A.). — (1937). Thèse Médecine Bordeaux.

Gilmour (M.-D.). — (1937). J. Path. and Bacter., p. 179.

Gilroy (E.). — (1930 a), Biochem. Journal, p. 1.181 ; (1930 b), Biochem. Journal, p. 1.659.

Girard (A.). — (1908). Soc. Intern. Chirurgie 2me Congrés.

Giuffrida (F.). — (1939). Annali di Ostetr. e Ginec., p. 161.

Goldzieher (K.). — (1912). Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch., p. 283.

Goldzieher (K.), Rosenthal (C.). — (1913). Zeit für Krebsf., p. 321.

Gorbmann (A.). — (1947). Cancer Research, p. 746.

Graf (H.). — (1909). Centralb. Allg. Path. Anat., p. 783.

Greenblatt (R.), Kupperman (H.). — (1947). Americ. J. Obst. and Gyn., p. 584.

Haagensen (C.-D.), Randall (H.). — (1940). Proc. Soc. Exp. Biol. Med., p. 820.

Harde (E.), Henri (P.), Battier (J.). — (1934). Ann. de l'I.P. p. 324.

Heiman (J.). — (1945). Cancer Research, p. 426.

Hilario (J.-S.). — (1915). J. Experi. Med., p. 157.

Hishimoto (Y.). — (1936). Am. J. of Cancer, p. 797.

Hoffmann (D.), Parker (F.), Walker (T.). — (1931). Amer. J. of Path., p. 525.

Horning (E.-S.). — (1947). Lancet, p. 207.

Honda (H.). — (1924). Trans. Japan. Path. Soc., p. 289.

Jacqmin (L.). — (1929). Rev. Belge des Scienc. Méd., p. 777.

Joannovics (G.). — (1916). Zeit. Path. Anat., p. 194.

Joliot (F.), Courrier (R.), Sue (P.), Horeau (A.). — (1945). Compt. Rend. Soc. Biol., p. 657.

Karnicki (W.). — (1931). Zeit für Krebsfors., p. 523.

Korenchewsky (V.-G.). — (1920). Compt. Rend. Soc. Biol., p. 779.

Krachennikoff (W.). — (1926). Vratchebnoye Dyelo, Kharkow, p. 2.

Kreyberg (L.). — (1938). Acta Path. et Microbiol Scand., p. 317.

Laccassagne (A.). — (1932). Compt. Rendus Acad. Sciences, p. 630 ; (1935), Compt. Rendus Soc. Biol., p. 1.156 ; (1936), Compt. Rendus Soc. Biol., p. 607 ; (1937), Compt. Rendus Soc. Biol., p. 385 ; (1939 a), Bull. Assoc. Franç. Etude Cancér., p. 951 ; (1939 b), Compt. Rendus Soc. Biol., p. 591 ; (1950), Les Cancers Produits par les Substances Chimiques Endogènes. 1 vol., 170 pages, Hermann, éditeur, Paris.

Larionow (L.). — (1932). Zeit für Krebsfors., p. 523 ; (1940), Amer. J. of Cancer, p. 492.

Lathrop (A.-E.-C.), Loeb (L.). — (1916). Cancer Research, p. 1.

Lerman (J.), Boston (M.). — (1944). Surgery, p. 266.

Lipschutz (A.). — (1952). Annales d'Endocrino., p. 9.

Loeb (L.). — (1919), J. of Med. Research, p. 477.

Loeb (L.), Burns (E.-L.). — (1936), Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., p. 320.

Loeper (M.), Turpin (R.). — (1925), Bull. Assoc. Franç. Etude Cancer, p. 67.

Ludford (R.), Dmochowsky (L.). — (1947), Lancet, p. 718.

Mc Euen (C.-S.), Selye (H.). — (1936), Lancet, p. 775.

Mahaux (J.). — (1950), Sem. des Hôp. de Paris, p. 4.375.

Maisin (J.), Desmedt (P.), Jacqmin (L.). — (1926), Compt. Rendus Soc. Biol., p. 769.

Maisin (J.), Pourbaix (Y.), Rijckaert (H.). — (1939), Compt. Rendus Soc. Biol., p. 109.

Mercier (L.), Gosselin (L.). — (1934 a), Compt. Rendus Soc. Biol., p. 310 ; (1934 b), Compt. Rendus Soc. Biol., p. 762 ; (1934 c), Compt. Rendus Soc. Biol., p. 820 ; (1935), Compt. Rendus Soc. Biol., p. 17.

Merlin (M.-J.). — (1943), Thèse Médecine Paris.

Money (W.-L.), Rawson (R.). — (1950), Cancer Research, p. 321.

Moon (H.), Evans (H.), Simpson (M.), Li (C.). — (1950), Cancer Research, p. 549.

Murphy (J.), Sturm (E.). — (1934), J. Expér. Méd. p. 293.

Murray (W.-S.). — (1927), Science, p. 600.

Nathanson (I.-T.), Andervont (H.-B.). — (1939), Proc. Exp. Biol. Méd., p. 421.

Negri (I.), Taparelli (F.). — (1949), Arch. Ital. di Anat. e Istol. Pathol., p. 37.

Nishida (S.). — (1945), J. Jap. d'Obst. et Gynec., p. 195.

Noble (R.), Collip (J.-B.). — (1940), Cancer Méd. Assoc. J., p. 413.

Nowack (J.), Ciechanowsky (S.). — (1931), Bull. Intern. Acad. Polon. Scienc. Lettres, p. 225.

Paleta (F.), Max (P.). — (1942), J. of Nation. Cancer Inst. p. 577.

Paschkiss (K.), Cantarow (A.), Stasney (S.). — (1948). Cancer Research, p. 257.

Pearce (L.), Van Allen (C.). — (1923), Trans. Assoc. Amer. Physiol., p. 315.

Perrault (M.), Le Beau (J.). — (1952), Therapie, p. 290.

Perry (I.-H.), Ginzton (L.). — (1937), Amer. J. of Cancer, p. 680.

Priban (E.). — (1933), Zeit. für Krebsfors, p. 399.

Purves (A.-D.), Griesbach (W.-E.). — (1946), Brit. J. of Exp. Pathol., p. 294 ; (1947), Brit. J. of Exp. Pathol., p. 46.

Reding (R.). — (1939), Bull. Assoc. Franç. Etude Cancer, p. 925.

Remond (L.), Sendrail (A.), Lassalle (P.). — (1925), Compt. Rendus Soc. Biol., p. 979.

Rhodenburg (G.), Bullock (F.), Jonhson (P.). — (1911), Arch. Internal. Méd., p. 491.

Rhodenburg (G.). — (1913). Cité d'après Jacqmin 1929.

Sabrazes (J.), Bideau (J.), Benelli (Ch.). — (1937), Gaz. Hebd. Scien. Méd. Bordeaux, n° des 16, 17 avril, 18 à 21 mai.

Sai (S.). — (1939), J. Chosen Méd. Assoc., p. 3.

Sannie (C.), Alphandery (M.). — (1936), Bull. Assoc. Franç. Etude Cancer, p. 122.

Schokaert (J.-A.). — (1935), Bruxelles Médical, p. 1.010.

Schokaert (J.-A), Van Damme (J.). — (1937), IIe Congrés Inter. Lutte c. Cancer, p. 56.

Schokaert (J.-A.), Goris (C.-A.). — (1941), Acta Biol. Belg., p. 128.

Schulze (E.), Hundhausen (G.). — (1939). Naunyn Schemiedebergs Arch., p. 192.

Schulze (E.). — (1942), Klin, Wschr., p. 1.120.

Scott (K.), Bostick (N.), Shimkin (M.). — (1949), Cancer, p. 692.

Segaloff (A.). — (1942). Cancer Research, p. 794.

Shapiro (M.). — (1942), Cancer Research, p. 713.

Silverstone (H.), Tannenbaum (A.). — (1949), Cancer Research, p. 684.

Siugura (K.), Benedict (S.). — (1933), Amer. J. of Cancer, p. 583.

Smith (D.), Wells (J.), D'Amour (F.). — (1942), Cancer Research, p. 40.

Smith (W.). — (1937), Amer. J. Obst. and Gynecol., p. 616.

Stevens (C.-B.). — and al. (1949 a), Cancer Research, p. 139 ; (1949 b), Cancer Research, p. 488.

Stewart (H.-L.). — (1939), Public Health Reports, p. 1.026.

Stoger (R.). — (1948), Wiener Méd. Wochens, p. 416.

Strong (L.-C.). — (1924), J. of Exper. Méd., p. 447 ; (1952), Yale J. of Biol. and Medec., p. 34.

Sturm (E.), Duran Reynals (F.). — (1932), J. of Exper. Med., p. 711.

Sweet (J.), Corson White (E.), Saxon (C.). — (1915), J. Biol. Chemestry, p. 809.

Tavarais (A.), Morais (E.). — (1937), Compt. Rendus Soc. Biol., p. 179.

Theilhaber (A.). — (1927), Munch. Méd. Woch., p. 1.087.

Uhlenhuth (A.). — (1912). Méd. Klin., p. 1.496.

Uotila (U.). — (1937), Duodecim., p. 691.

Vasquez Lopez. — Cité d'après Dubnick (1950).

Wagner (A.). — (1932), Hospithaltititand, p. 817.

Wolley (G.), Fekete (E.), Little (C.). — (1939), Proc. Nat. Acad. Scien. U.S.A., p. 277.

Yano (Y.). — (1933), Acta Dermatologica, p. 53.

Yoshida (T.). — (1937), Deutsche Méd. Wochenschr., p. 712.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction et historique 11

Influence des facteurs sexuels sur le cancer expérimental 16

Sur le cancer greffé.

Action de la castration 16

Action de l'administration d'hormones 19

Sur le cancer provoqué.

Action de la castration 21

Action de l'administration d'hormones 22

Rapports réciproques de la thyroïde et du cancer expérimental 26

Action du cancer sur la thyroïde 26

Action de la fonction thyroïdienne sur le cancer. . 32

Action de la Thyroxine 32

Action de la thyroïdectomie 37

Action des médicaments à potentialité thyroïdienne 38

Action des antithyroïdiens.

Sur le cancer en général 38

Sur le cancer thyroïdien 40

Action de l'Iode 41

Action de la Thyréostimuline 42

Recherches personnelles :

Technique expérimentale 43

Influence du sexe 46

Fonction thyroïdienne et cancer provoqué 48

Action du cancer sur la thyroïde 48

Action de la Thyroxine sur le cancer 52

Action du Thiouracil 53

Action de la Thyréostimuline 57

Action du Lugol 60

Discussion des résultats 61

Conclusion 71

Bibliographie 73

Table des matières 79